Dr. A. SCHÄCHTER — Dr. V. MAXIMILIAN

Medicația diuretică

EDITURA MEDICALĂ

Dr. A. SCHÄCHTER Dr. V. MAXIMILIAN

MEDICAȚIA DIURETICĂ

EDITURA MEDICALĂ
BUCUREȘTI
— 1964 —

Scanned with OKEN Scanner

CUVÎNT ÎNAINTE

Ultimii ani au marcat o serie de progrese în fiziologia și fiziopatologia metabolismului hidroelectrolitic, precum și în farmacologia medicației diuretice. Ele s-au dezvoltat împreună armonios, influențîndu-se reciproc. Astfel, progresele în fiziologie și fiziopatologie au permis descoperiri de noi medicamente diuretice, după cum și constatarea acțiunii unor droguri a înlesnit înțelegerea unor procese fiziologice. Ca un exemplu, impulsul din fiziologia nefronului distal, creat de descoperirea proprietății unor substanțe de a inhiba anhidraza carbonică, a dus la progrese care au culminat cu descoperirea puternicelor diuretice moderne.

Ca un răsunet clinic, terapeutica bolilor edematoase s-a îmbogățit mult în ultimii ani. Diureticele moderne au deschis perspective încurajatoare în bolile cu sindrom de retenție hidrosalină, cucerindu-și un loc important în practica zilnică. Totodată s-au descoperit o serie de noi efecte ale diureticelor, care astăzi sînt folosite pe prim plan în terapia unor boli needematoase, exemplul cel mai cunoscut oferindu-l hipertensiunea arterială.

Diureticele cele mai recente prezintă fără îndoială avantajul unei administrări comode (perorale); pot fi administrate un timp îndelungat, deoarece își menţin mai multă vreme eficacitatea; au efecte secundare nedorite mai reduse decît diureticele clasice. În sfîrșit, proprietățile lor terapeutice în boli needematoase deschid orizonturi noi în alte domenii ale patologiei, atît din punct de vedere fiziopatologic, cît și terapeutic.

Diureticele actuale nu sînt însă lipsite total de acțiuni secundare. Nu posedăm încă diureticul ideal. Accidentele

Scanned with OKEN Scanner

și incidentele, deși reduse numeric, pot prezenta încă gravitate. Eficacitatea lor se limitează uneori, într-o serie de afecțiuni, prin reacții contrare pe care le provoacă în funcție de stadiul bolii. Medicația diuretică actuală, medicație patogenică, atacă doar una din verigile lanțului fiziopatologic complex al sindromului de retenție hidrosalină.

Iată de ce diureticelor nu trebuie să li se ceară mai mult decît pot oferi, așteptînd de la ele ameliorarea unui sindrom, dar nu vindecarea bolii. Formule chimice noi, medicamente îndrăznețe ca acțiune pot avea uneori o durată de viață efemeră în clinică și pînă la valorificarea exactă a fiecăruia dintre ele este nevoie de un interval de timp suficient.

Lucrarea de față a pornit din dorința a doi medici, care lucrează cu diureticele la patul bolnavului, de a-și clarifica mai întîi pentru ei domeniul actual atît de dezvoltat al medicației diuretice, de a-și ierarhiza în practică diureticele după eficacitate și de a-și însuși principiile individualizării tratamentului diuretic în clinică. Materialul bibliografic parcurs, precum și experiența noastră modestă în folosirea diureticelor ne-au permis să ajungem la unele clarificări, a căror publicare ni s-a părut utilă și pentru cititor.

Am precizat astfel o serie de cunoștințe în legătură cu farmacologia diureticelor, necesare celor care le mînuiesc zilnic, am expus conduita terapeutică în fiecare grup de afecțiuni în parte, căutînd să ne axăm pe principiile fiziopatologice ale intervenției medicamentoase, am insistat asupra accidentelor și incidentelor pe care diureticele moderne le pot produce, precum și asupra contraindicațiilor, atît generale, cît și în fiecare boală în parte.

Lucrarea noastră nu poate epuiza, desigur, întreaga complexitate a subiectului și nici nu și-a propus aceasta. Nădăjduim însă ca să-și fi atins măcar în parte scopul de a sintetiza unele din cele mai importante cunoștințe actuale în acest domeniu.

Scanned with OKEN Scanner

PARTEA I

FARMACOLOGIA DIURETICELOR

Scanned with OKEN Scanner

GENERALITĂȚI

DEFINIȚIE

Cuvîntul „diuretic" înseamnă de fapt „substanță care face să se scurgă urina" (de la διά şi ουρεῖν). Pornind de la înțelesul larg al acestui termen, factorii care sporesc cantitatea de urină sînt numeroşi la omul normal şi mult mai numeroşi la omul bolnav. Se poate începe astfel enumerarea lor cu unele alimente ca, de exemplu, apa (sporeşte filtratul glomerular), alcoolul (inhibează secreția de hormon antidiuretic hipofizar), sarea (în exces, depăşeşte capacitatea tubulară de reabsorbție) etc. La omul bolnav, de pildă în insuficiența cardiacă congestivă, creşterea cantității zilnice de urină poate fi produsă de o serie de factori, începînd cu repausul (în repaus, irigația renală creşte); un loc important îl ocupă digitala (ca acțiune predominantă : măreşte debitul cardiac şi prin aceasta, filtratul glomerular); unele medicamente care scad presiunea venoasă crescută a cardiacilor (de exemplu, ganglioblocantele) pot de asemenea să mărească diureza ; în sfîrşit, intervin diureticele propriu-zise (Ford, 1958).

În sens larg, toate acestea reprezintă măsuri terapeutice diuretice. Se obişnuieşte însă ca noțiunea de diuretic să fie folosită în sens restrîns, înglobînd astfel numai medicamentele care cresc eliminarea de urină prin acțiunea directă (primară) asupra rinichiului. Din punct de vedere farmacologic, utilizarea acestui înțeles restrîns uşurează studiul şi înțelegerea modului de acțiune a principalelor substanțe diuretice. Firește însă că pentru clinician prezintă

Scanned with OKEN Scanner

importanță (chiar dacă nu egală) toate măsurile terapeutice care sporesc diureza, fără să fie diuretice în înțelesul restrîns al cuvîntului. Pitts (1958), străduindu-se să dea o definiție mai precisă diureticelor, le numește agenți care favorizează excreția urinară de sodiu și clor (sau de bicarbonat), adică a celor ioni care se găsesc în cea mai mare parte în lichidul extracelular, constituind componenta ionică majoră a acestuia ; apa este eliminată în proporții corespunzătoare, reducîndu-se astfel volumul lichidului extracelular și greutatea corporală. Această definiție, remarcă Pitts, subliniază faptul că în mod primitiv sînt eliminați ionii sustrași din lichidele extracelulare (și nu din celule) și că sporirea volumului urinar și scăderea greutății corporale sînt proporționale cu pierderea acestor ioni și consecința acestei pierderi.

CLASIFICAREA DIURETICELOR

O clasificare a diureticelor, care ar fi ideală pentru clinician, ar trebui să împartă aceste medicamente după acțiunea lor împotriva mecanismelor principale care provoacă în fiecare afecțiune retenția de electroliți și de apă. Acest ideal este deocamdată neatins. Numai spirolactona poate răspunde oarecum acestui deziderat, întrucît este indicată împotriva secreției excesive de aldosteron. În ceea ce privește restul diureticelor, numărul celor cu adevărat eficace este încă prea mic și, de aceea, aceleași medicamente se folosesc în variate stări patologice, deși mecanismul primar de retenție hidroelectrolitică nu este identic.

Criteriul actual după care se face împărțirea diureticelor este cel al structurii lor chimice și al mecanismului lor principal de acțiune, întrucît între proprietățile de structură și acțiunea lor farmacodinamică este o strînsă dependență. Aceste clasificări sînt însă relativ provizorii și supuse unor permanente modificări, pe măsură ce progresează cunoștințele noastre asupra sediului și mecanismului de acțiune a diureticelor. După cum se știe, progresele în domeniul fiziologiei renale au permis o mai bună înțelegere a farmacodinamiei diureticelor, dar și invers, succesele repurtate în descoperirea a noi și puternice diuretice au avut ca urmare îmbogățirea cunoștințelor noastre, mai ales cu privire la intimitatea proceselor de reabsorbție tubulară (Gordon, 1958). Mai persistă, desigur, încă foarte multe

Scanned with OKEN Scanner

necunoscute şi, fapt surprinzător, nu atît pentru cele mai noi dintre diuretice, ci tocmai pentru cele cunoscute încă de mult timp, aşa cum sînt diureticele xantinice.

Una dintre cele mai cunoscute clasificări este cea a lui Pitts şi colab. (Kessler, Lozano şi Pitts, 1957 ; Pitts, 1958) :

1. **Diuretice fiziologice**
   - A. *Diuretice care cresc cantitatea de sodiu sau de clor filtrat sau a ambilor ioni* :
     - a) coloide : albumină, polivinilpirolidonă, succedanee de plasmă (gelatină, dextran) ;
     - b) tonicardiace ;
     - c) vasodilatatoare ale arteriolelor glomerulare aferente : teofilina ;
     - d) acidifiante : clorura de amoniu sau de calciu.
   - B. *Diuretice antagoniste, mai mult sau mai puțin specifice, ale reabsorbției de sodiu şi de clor sau a ambilor ioni* :
     - a) substanţe care inhibează secreţia de aldosteron : amfenona ;
     - b) steroizi antagonişti ai aldosteronului : spirolactona ;
     - c) agenţi care cresc rapiditatea fluxului tubular în partea cea mai distală a nefronului : apa ;
     - d) agenţi care introduc un gradient ionic de limitare : uree, manitol etc.

2. **Diuretice farmacologice**
   - A. *Diuretice care inhibează specific mecanismele de transport ale ionului de sodiu sau de clor sau al ambilor ioni* :
     - a) derivaţi xantinici ;
     - b) derivaţi pirimidinici ;
     - c) organomercuriale ;
     - d) clorotiazida.
   - B. *Diuretice care interferează schimbul dintre ionii de* H^+ *şi cei de* Na^+ :
     - a) săruri de potasiu : clorură, bicarbonat etc. ;
     - b) derivaţi sulfamidici inhibitori ai anhidrazei carbonice.

Diureticele incluse de Pitts sub denumirea de fiziologice cuprind agenţi care restabilesc echilibrul glomerulotubular, fie prin creşterea filtrării glomerulare, fie prin contracararea (mai mult sau mai puţin specifică) a reabsorbţiei tubulare crescute (în urma secreţiei exagerat de mari de aldosteron). În categoria diureticelor farmacologice sînt incluşi agenţii care restabilesc echilibrul glomerulotubular prin interferenţă cu mecanismele specifice de transport de sodiu. Din categoria diureticelor fiziologice, numai tonicardiacele (în special glicozizii digitalici) au o eficacitate apreciabilă ; acţiunea de creştere a eliminării de urină pe care o manifestă celelalte diuretice fiziologice este mică, mai ales dacă se face comparaţia cu diureticele farmacologice. De altfel, glicozizii digitalici nu acţionează

Scanned with OKEN Scanner

printr-un singur mecanism, ci prin trei : a) cresc viteza de filtrare glomerulară ; b) reduc presiunea venoasă renală ; c) inhibează parțial transportul tubular al ionilor de sodiu.

Clasificarea lui Pitts, deși din 1958, se poate menține pînă astăzi, deoarece permite, mai bine ca alte asemenea încercări, să fie modificată și completată, conform progreselor în fiziologia renală și în descoperirea de noi diuretice. Astfel, derivații clorotiazidei, care au urmat sintezei acesteia (ca, de exemplu, hidroclorotiazida, hidroflumetiazida ș.a.), pot fi introduși la același punct ca clorotiazida. De asemenea, între inhibitorii mecanismului de transport al ionului sodiu pot fi incluși agenți ca triazinele și triamterenul. Împreună cu amfenona poate figura și metopirona, deși pînă în momentul de față interesul pe care îl prezintă este mai mult teoretic. Este drept că unele substanțe figurează de două ori în clasificarea de mai sus, ca de exemplu teofilina (enunțată o dată ca atare, apoi inclusă între derivații xantinici), dar, așa cum am mai remarcat, mecanismul de acțiune a acestor diuretice (de altfel slabe) este încă subiect de cercetare. Alte substanțe în schimb figurează o singură dată, după mecanismul predominant de acțiune (sau care pare să fie predominant), fapt recunoscut de însuși Pitts pentru glicozizii digitalici. Cea mai serioasă obiecție teoretică ce se poate aduce astăzi clasificării de mai sus este aceea că lasă să se presupună un mecanism de transport activ pentru clor, ca și pentru sodiu, părere pe care de altfel Pitts nu o împărtășește. Astăzi nu se mai admite existența unui mecanism de transport activ decît pentru sodiu.

Vorburger (1960) socotește că, în lupta împotriva retenției de electroliți și de apă, medicația diuretică utilizabilă poate fi astfel clasificată :

1. *Inhibitori ai retroresorbției de sodiu și de clor în tubii renali* :
   — diuretice mercuriale ;
   — inhibitori ai anhidrazei carbonice ;
   — clorotiazida și derivați ai clorotiazidei ;
   — uracili.
2. *Substanțe care cresc minut-volumul scăzut la cardiaci*, și astfel :
   a) cresc filtratul glomerular :
      — glicozizii digitalici ;
      — xantinele ;
      — derivații cortizonici (?)

Scanned with OKEN Scanner

b) scad impulsurile cu punct de plecare în atriul drept şi diminuează astfel stimularea secreţiei de aldosteron.

3. *Antagonişti ai aldosteronului*, ca :
   — spirolactona (inhibează acţiunea aldosteronului asupra celulelor tubulare renale) ;
   — amfenona (inhibează funcţia corticosuprarenalei şi astfel scade secreţia de aldosteron).
4. *Inhibitori ai secreţiei de hormon antidiuretic hipofizar sau inhibitori ai acţiunii renale a acestui hormon* :
   — triazina (?);
   — alcoolul.
5. *Substanţe care cresc presiunea osmotică* :
   — serumalbumine.
6. *Substanţe care micşorează hidrofilia tisulară* :
   — sărurile acidifiante ;
   — tiroxina(?) ;
   — regimul fără sare ;
   — răşinile schimbătoare de cationi care produc un bilanţ sodic negativ.

Această clasificare urmăreşte deziderатul clinic de a clasifica diureticele după acţiunea lor împotriva principalelor mecanisme care duc la retenţia de electroliţi şi de apă. Tocmai de aceea are încă numeroase semne de întrebare şi va fi supusă modificărilor, în funcţie de elucidarea mai amănunţită a acestor mecanisme.

Oarecum asemănătoare este clasificarea propusă de Arnold (1962) :

1. *Substanţe care cresc filtrarea glomerulară* :
   — derivaţi xantinici ;
   — digitala (numai în insuficienţa cardiacă, acţiunea ei directă asupra rinichiului fiind îndoielnică) ;
   — prednison(?), triamicinolon (?), dexametason (?).
2. *Inhibitori ai retroresorbţiei de sodiu în tubul proximal sau distal* :
   — diureticele mercuriale ;
   — derivaţii clorotiazidici ;
   — ftalimidina ;
   — derivaţii xantinici (slabi).
3. *Inhibitori ai schimbului de ioni de hidrogen* (pentru ionii de sodiu) :
   — acetazolamida ;
   — clorotiazida (slab).
4. *Inhibitori ai acţiunii aldosteronului* :
   — spirolactona.
5. *Inhibitori ai formării aldosteronului* :
   — prednison(?)
   — metopirona.

Scanned with OKEN Scanner

6. *Substanțe care produc o diureză osmotică*:
   — manitol;
   — uree.
7. *Inhibitori ai secreției hormonului antidiuretic hipofizar*:
   — alcool.

UNELE DATE DE FIZIOLOGIE ȘI FIZIOPATOLOGIE A DIUREZEI

Noțiunile de fiziologie și fiziopatologie a diurezei, strict necesare pentru înțelegerea mecanismului de acțiune a diureticelor, vor fi expuse în mare măsură în cursul capitolelor de farmacologie, pentru fiecare grup de diuretice în parte. Unele dintre aceste noțiuni fiind valabile pentru mai multe diuretice — farmacologic diferite — le înfățișăm succint și aici. Pentru mai multe detalii recomandăm „Nefrologia" de Dimitriu și Beroniade, apărută recent în Editura medicală (1963).

Procesul fiziologic în rinichi începe cu filtrarea glomerulară, fenomen relativ lesne de înțeles pe baza cunoștințelor actuale despre presiunea de filtrare, presiunea intracapsulară și presiunea coloidosmotică. Din punctul de vedere al subiectului nostru — medicația diuretică — fenomenele de la nivelul glomerulului interesează într-o măsură mai mică. Scăderea filtratului glomerular reduce în mod considerabil diureza, dar mijloacele prin care o putem influența, în cazurile cronice, sînt destul de puțin eficace: terapia tonicardiacă și diureticele osmotice pot spori filtratul glomerular de apă și electroliți iar corticosteroizilor li se atribuie de asemenea aceeași proprietate.

Mult mai importante sînt procesele care au loc la nivelul tubilor, deoarece majoritatea diureticelor au ca sediu de acțiune tubul proximal sau distal. Problema centrală este cea a reabsorbției de sodiu și a intervenției diureticelor în acest proces. După cum se știe, sodiul este reabsorbit de-a lungul întregului nefron, la nivelul tubului proximal: 1) direct, împreună cu clorul și 2) prin schimb cu ionii de hidrogen; la nivelul tubului distal: 1) direct, împreună cu clorul, 2) prin schimb cu ionii de hidrogen și 3) prin schimb cu ionii de potasiu; în sfîrșit, la nivelul tubilor colectori: 1) prin schimb cu ionii de potasiu, 2) prin schimb cu amoniacul și 3) o mică parte, direct, împreună cu ionii de clor.

Cea mai mare parte a ionilor de sodiu se reabsoarbe la nivelul tubilor proximali, unde procesele s-ar produce,

Scanned with OKEN Scanner

după Pitts (1958), prin intervenţia unei „pompe ionice"; această pompă ar asigura reabsorbţia activă a ionilor de sodiu, reabsorbţia pasivă a ionilor de clor şi secreţia ionilor de hidrogen. Schema acestei pompe ionice proximale este expusă în capitolul diureticelor mercuriale. După unele evaluări, pînă la 85% din sodiul filtrat prin glomeruli se reabsoarbe la nivelul tubului proximal.

La nivelul tubului distal are loc reabsorbţia ionului de sodiu prin ceea ce Pitts a descris sub denumirea de „pompă cuplată de sodiu, de hidrogen şi de potasiu". În mecanismul ipotetic al acestei pompe, un rol deosebit revine anhidrazei carbonice, mecanism descris în capitolul diureticelor inhibitoare ale acestei enzime.

În mecanismul activ al reabsorbţiei de sodiu intervin în măsură însemnată procesele enzimatice, care permit trecerea acestui ion împotriva gradientelor osmotice şi de concentraţie.

Aşa după cum arată Taggart (1958), membranele biologice sînt traversate de ioni: 1) prin difuziune simplă (conform legilor de difuziune ale lui Fick), 2) prin difuziune facilitată (una din excepţiile de la legile difuziunii simple) şi 3) prin transport activ. În problema diureticelor, transportul activ este cel care prezintă maximum de interes. El se face împotriva gradienţelor de concentraţie cu cheltuială de energie provenită din metabolismul celular. După majoritatea autorilor, acest transport este de două tipuri: un tip implică o combinaţie reversibilă între substanţa de transportat şi un element celular „purtător" sau „cărăuş", prezent în celulă în proporţie constantă, dar în cantitate limitată; al doilea tip de mecanism nu mai depinde de saturarea unui „cărăuş", deci nu mai este delimitat în mod absolut, ci reprezintă un anumit procent din cantitatea de substanţă filtrată prin glomeruli. Acest al doilea tip de transport interesează reabsorbţia principalilor ioni din lichidele extracelulare, precum şi secreţia activă a ionilor de H^+ şi de K^+ (Dimitriu şi Beroniade, 1963). Este un transport activ, deoarece este necesară energie pentru menţinerea gradientului electrochimic (Pitts, 1958). Proprietăţile sistemelor de transport enzimatic sînt sistematizate după cum urmează (Richterich, 1959):

1. Transportul are o direcţie, totdeauna aceeaşi.
2. Există o viteză maximală de transport sau de transfer.

Scanned with OKEN Scanner

3. Procesele enzimatice pot fi inhibate prin inhibitori enzimatici adecvați :

— prin competiție ;

— specific enzimatic-competitiv (vezi și Selivanova, 1960) sau necompetitiv ;

— nespecific, prin toxice celulare care blochează mecanismul energetic furnizor de energie mecanismelor de transport.

4. Transportul este legat de existența morfologic intactă a anumitor celule.

5. Mecanismele de transport sînt specifice pentru substanța de transportat.

6. Există proprietatea de adaptare enzimatică sau metabolică.

La toate aceste date stabilite de fiziologi trebuie aduse unele corective, împotriva sistematizărilor excesive. Astfel este de subliniat că pompele de sodiu, postulate de Pitts, sînt construcții pur teoretice. În ceea ce privește pompa distală sînt exprimate numeroase rezerve, dat fiind mecanismul competitiv ipotetic, dar încă neverificat, între secreția de ioni de potasiu și de ioni de hidrogen. Localizarea proceselor este de asemenea destul de relativă și variind în funcție de condițiile diurezei, întrucît în anumite circumstanțe, sediile secreției de ioni de hidrogen, de potasiu și de amoniac se pot deplasa de-a lungul nefronului, în sens proximal sau distal. De asemenea, „specificitatea" mecanismelor de transport, afirmată de Richterich, trebuie înțeleasă din punct de vedere energetic și generalizîndu-se pentru un grup de substanțe de transportat, căci altfel nu s-ar putea explica tocmai inhibiția prin competiție a transportului diferitelor substanțe (de exemplu, penicilină-probenecid) ; în plus, transportul este unidirecțional într-o anumită regiune a nefronului. Pe întregul nefron, transportul se poate efectua în ambele direcții (prin mecanisme enzimatice diferite sau prin același mecanism activînd în dublu sens(?). Exemplul tipic este cel al ionului de potasiu, reabsorbit proximal (direcție : lumen→celulă) și secretat distal (direcție : celulă→lumen).

În mecanismul diurezei, un rol important de reglator fiziologic revine acțiunii hormonilor : aldosteronul în primul rînd și adiuretina în al doilea rînd. Fiziologia contemporană își centrează în primul rînd atenția asupra aldosteronului. Mecanismul reglării secreției de aldosteron, pre-

Scanned with OKEN Scanner

cum şi acţiunea lui asupra retenţiei de sare şi de apă vor fi expuse în capitolul inhibitorilor aldosteronului.

*

Diureticele trebuie să intervină ori de cîte ori metabolismul electroliţilor şi al apei este modificat, producînd, după Pitts (1958):

— o stocare extracelulară de sodiu şi de apă în cantităţi crescute; cea mai mare parte se acumulează în spaţiile interstiţiale, în cavităţile seroase etc., iar partea cea mai mică măreşte volumul sanguin;

— o pătrundere a sodiului în celule, înlocuind potasiul, dar acest fenomen are loc într-o proporţie limitată; totuşi, ca urmare a acestui proces, sodiul total din organism va creşte mai mult decît cantitatea totală de apă, în momentul instalării retenţiei de sodiu şi de apă.

Se ştie că factorul hidropigen îl reprezintă sodiul. Retenţia de apă este secundară retenţiei de sodiu. Tot astfel, pierderea de sodiu înseamnă implicit pierdere de apă. Importanţa sodiului în echilibrul hidric este atît de mare, deoarece el reprezintă ionul principal al lichidului extracelular şi nu poate fi înlocuit (cum se întîmplă cu anionii de clor şi de bicarbonat, care se pot înlocui reciproc). După cum este bine cunoscut, în momentul în care edemele devin clinic manifeste şi creşterea în greutate depăşeşte 10% din greutatea totală a corpului, la o masă de lichid extracelular care ajunge la aproximativ 14 litri (deci o creştere de minimum 1,5 litri), retenţia renală de sodiu este de aproximativ 5 g (Leipert, 1963).

Indiferent de cauza primară care a produs tulburarea metabolismului hidroelectrolitic, motivul imediat al retenţiei de sodiu şi deci de apă este alterarea funcţiei renale de eliminare. Această alterare funcţională constă într-un dezechilibru glomerulo-tubular, caracterizat prin preponderenţă tubulară. Astfel, o reducere a vitezei de filtrare glomerulară, fără o reducere concomitentă a activităţii tubulare de reabsorbţie, va produce totdeauna o retenţie de sodiu şi de apă. Invers, o creştere a activităţii de reabsorbţie tubulară, care nu este însoţită şi de o sporire proporţională a filtrării glomerulare, va avea acelaşi efect. Filtrarea glomerulară poate suferi o reducere absolută, dar cel mai adesea suferă o reducere relativă, în com-

Scanned with OKEN Scanner

paraţie cu reabsorbţia tubulară mai mare; cauzele scăderii filtratului glomerular sînt hormonale sau nervoase; mecanismele nervoase provoacă constricţia arteriolelor aferente ale glomerulului. La rîndul ei, mărirea capacităţii de reabsorbţie a tubilor (absolută sau relativă) este mai ales consecinţa unui exces de secreţie de aldosteron. Dintre aceşti doi factori ai balanţei, tubul are, hotărît, o importanţă mai mare decît glomerulul în geneza dezechilibrului.

Astfel la normal, filtratul glomerular poate fi crescut, dar fără să se mărească diureza, deoarece, cînd echilibrul este păstrat, creşte proporţional şi reabsorbţia tubulară; aceasta a fost dovedită în experiment pe cîine. De aceea, la normal, variaţiile filtratului glomerular au o însemnătate mai mică pentru a produce modificări în fluxul urinar (Ochwadt, 1959; Levinsky şi colab., 1959). Numai cînd echilibrul glomerulo-tubular este dereglat, filtratul glomerular poate interveni în mod hotărîtor în determinarea diurezei. În asemenea cazuri, scăderea filtratului glomerular creşte mult reabsorbţia tubulară, probabil datorită faptului că urina primară se scurge mai încet prin tubi. După Ochwadt (1959), aşa s-ar explica în parte edemele cardiace.

De altfel, majoritatea influenţelor neurohormonale cu răsunet asupra variaţiilor diurezei se manifestă tocmai la nivelul tubilor. Asupra circulaţiei tubulare intervin factorii nervoşi, deoarece autonomia relativă a irigaţiei glomerulare determină o independenţă mult mai mare a filtratului glomerular faţă de valorile tensionale arteriale generale. Tot asupra tubilor îşi manifestă acţiunea şi hormonii amintiţi, stimulînd reabsorbţia de sodiu şi de apă. La acelaşi nivel al nefronului se încearcă influenţarea proceselor prin intermediul celor mai multe din medicamentele diuretice.

Procesele complexe care au loc în tubi şi la diferite nivele ale lor fac ca diureza să fie influenţată şi de viteza trecerii filtratului prin lumen şi, în acelaşi timp, o dependenţă a proceselor distale de cele care se produc proximal. Astfel, „pompa ionică cuplată distală" ipotetică (care sintetizează într-o noţiune întregul şir de fenomene reabsorbtive şi secretoare distale) va acţiona în funcţie de aportul materialului de reabsorbit, respectiv de cantitatea de ioni de sodiu care a fost sau nu reabsorbită la nivelul tubului proximal şi a rămas în fluidul tubular.

Scanned with OKEN Scanner

Scopul tratamentului cu medicamente diuretice urmăreşte tocmai corectarea tulburărilor funcționale care se produc în nefron. În mod ideal, un diuretic trebuie să elimine cantitatea de sodiu şi de apă reținută în organism, predominant în spațiul extracelular, fără să producă concomitent dezechilibru ionic (în ceea ce priveşte potasiul, clorul, bicarbonatul) sau să perturbe echilibrul acidobazic, avînd totodată o toxicitate minimă şi calitatea de a putea fi administrat oral (Vorburger, 1960).

Acțiunea de eliminare de sodiu şi consecutiv de apă, proprie prin definiție diureticelor (Pitts, 1958), se poate realiza prin două mari modalități : prin *creşterea cantității ionilor de sodiu în filtratul glomerular* şi deci, ca urmare, eliminarea urinară crescută de sodiu şi apă, şi — mai ales — prin *scăderea reabsorbției tubulare a ionilor sodiu.* Aşa cum reiese şi din clasificarea diureticelor, substanțele eficace pe care le posedăm şi care acționează în mod direct (primar) asupra rinichiului nu intervin asupra filtratului glomerular sau fac aceasta doar în foarte mică măsură. Glicozizii digitalici, care au această acțiune, nu pot fi socotiți ca diuretice primare. În ceea ce priveşte derivații xantinici şi mai ales teofilina, cărora li s-a atribuit de asemenea proprietatea de a mări filtratul glomerular, este îndoielnic că au această acțiune şi chiar cei care o admit recunosc că este slabă ; derivații xantinici acționează şi ei ca diuretice minore, în primul rînd la nivelul tubilor (Beyer, 1958).

Relațiile de la nivelul tubilor dintre diferitele sectoare fac ca, ori de cîte ori diureticele scad reabsorbția proximală, schimbul de ioni din lumen cu ionii de hidrogen şi de potasiu, în tubul distal, să fie mai mare ; ca urmare, în urină se va pierde o cantitate sporită de ioni de hidrogen şi de ioni de potasiu, fapt consecutiv căruia se poate produce o alcaloză hipokaliemică. Inhibiția reabsorbției de sodiu din tubul proximal va avea şi o altă urmare : va creşte fluxul de lichid izotonic în nefronul distal. Capacitatea tubului distal de a face schimb electrolitic şi de a reține apa va fi astfel depăşită, de unde eliminare crescută de elctroliți şi apă (Buchborn, 1959). Dependența efectului diuretic de echilibrul funcțional între tubul pro-

Scanned with OKEN Scanner

ximal şi cel distal se poate vedea foarte lămurit în stările de hiperaldosteronism. În aceste cazuri, reabsorbţia distală de sodiu poate fi atît de activă, încît cantitatea de sodiu — a cărei reabsorbţie a fost inhibată proximal — este în cea mai mare parte reabsorbită distal. Diureza nu va creşte cu mult, ci doar eliminarea de potasiu.

Nu este încă deplin clarificat sediul de acţiune a diureticelor în nefron sau, altfel spus, la ce nivel produc ele o diminuare a reabsorbţiei sodiului. Aceasta se explică, în primul rînd, prin incertitudinile care persistă încă în fiziologia reabsorbţiei sodiului, cu toate corectările care se aduc în permanenţă ipotezelor iniţiale. Aşa cum remarcă Wilson (1963), nici pentru diureticele cele mai mult folosite şi studiate, cum sînt organomercurialele (mersalilul sau salirganul) şi clorotiazida, nu există un acord unanim. Absolut toate porţiunile nefronului în care are loc reabsorbţia activă de sodiu — de la tubul contort proximal şi pînă la tubul colector — au fost propuse ca fiind sediul lor de acţiune. Metodele mai noi de cercetare ca, de exemplu, metoda fluxului de urină întrerupt (tehnica *stop-flow* a lui Malvin şi colab., 1957 şi 1958; Sullivan, Wilde, Malvin, 1960), au permis unor autori să conchidă că sediul principal al acţiunii celor mai importante diuretice s-ar afla în tubul proximal. Pe de altă parte, studii histochimice şi autoradiografice, de asemenea recente (Darmady şi colab., 1962), au arătat că atît organomercurialele, cît şi tiazidele sînt larg răspîndite în nefron. De aici, ideea susţinută îndeosebi de Farah şi Miller (1962), după care aceste diuretice pot modifica reabsorbţia activă a sodiului în variate segmente ale nefronului. În acelaşi sens vorbeşte şi Buchborn (1959). Dacă diureticele tiazidice ar acţiona exclusiv proximal, nu se poate explica de ce cantitatea de apă osmotic liberă pe minut (*clearance*-ul apei libere sau C_{H_2O}) scade sub acţiunea lor. Aceasta implică şi o acţiune de blocare a transportului distal de sodiu, fără de care diureza ar fi foarte hipotonă. În parte, efectul distal este în funcţie şi de doză, pentru hidroclorotiazidă, de exemplu, crescînd o dată cu mărirea dozelor.

Mai bine pare să fie precizat sediul de acţiune al antagoniştilor aldosteronului. Se ştie că schimbul dintre ionii de sodiu şi cei de potasiu se produce în porţiunea

Scanned with OKEN Scanner

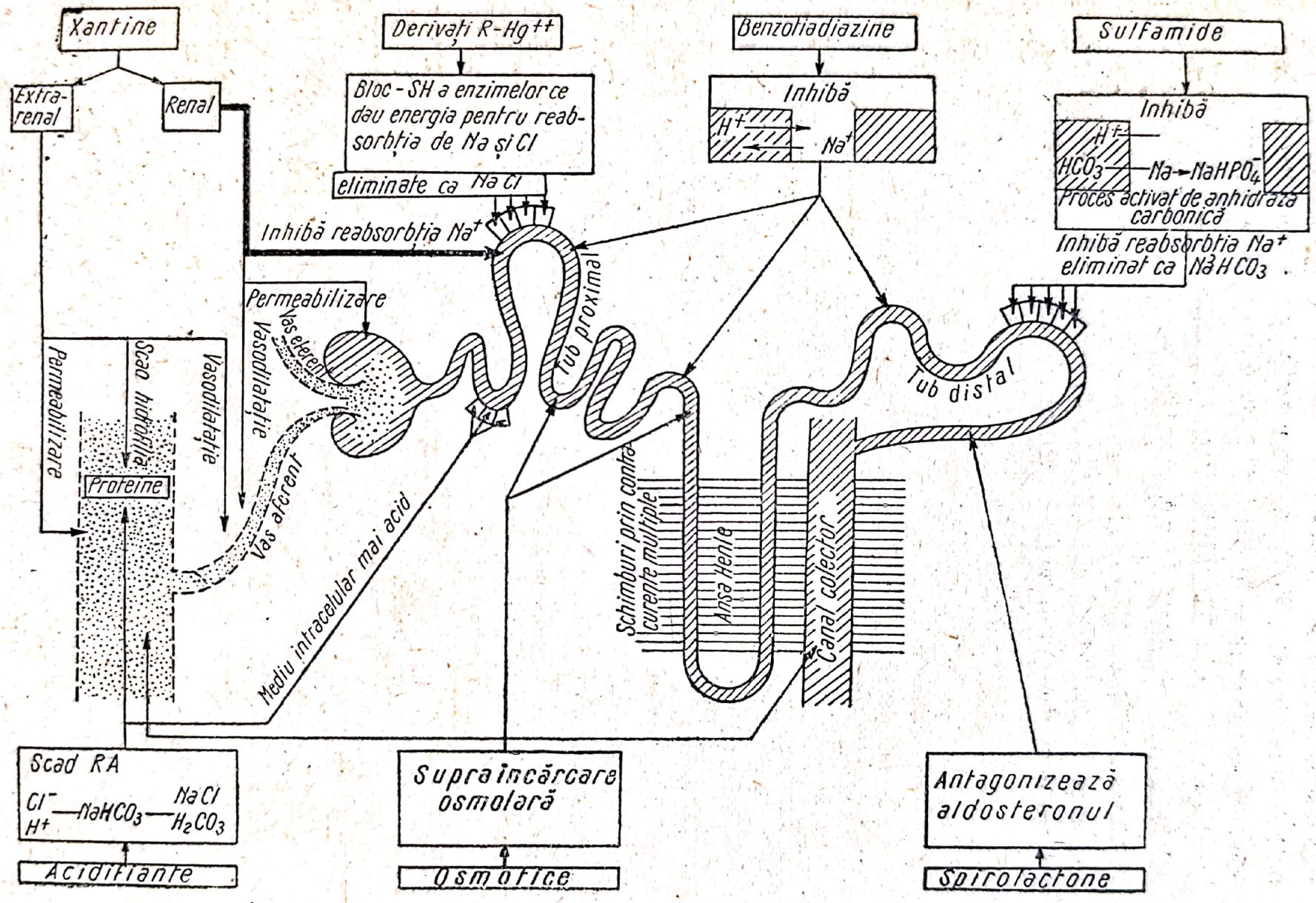


Fig. 1. — Schema mecanismelor de acțiune a diureticelor (după C. Marcu).

distală a nefronului, ceea ce face probabil ca aici să fie sediul de acțiune, atît al aldosteronului cît și al diureticelor care sînt antagonistele sale. De asemenea, este precizat că locul de acțiune al inhibitorilor anhidrazei carbonice este tubul distal, adică acolo unde acționează în mod predominant această enzimă.

Prezentăm, după Marcu (1963), o schemă a principalelor sedii și mecanisme de acțiune ale diureticelor (fig. 1).

Scanned with OKEN Scanner

DIURETICELE MERCURIALE

Cu toate progresele recente în domeniul descoperirii de noi diuretice, medicamentele organomercuriale sînt încă larg folosite şi eficacitatea lor o întrece pe cea a celorlalte preparate mai noi. Cu toate că eficacitatea lor depinde de o administrare parenterală, de regulă intramusculară (iar injecţia este destul de dureroasă), importanţa lor în terapie nu a diminuat. Se fac încercări pentru a obţine diuretice mercuriale administrabile pe cale orală. Deocamdată, preparatele perorale sintetizate sînt încă insuficient de eficace şi relativ toxice.

Proprietăţile diuretice ale mercurului au fost cunoscute încă de către Paracelsus în secolul al XVI-lea, care folosea calomelul pentru a spori eliminarea de urină la bolnavii edematoşi. De atunci şi pînă astăzi, aşa cum remarcă Vorburger (1960), au fost mereu părăsite din pricina toxicităţii lor şi apoi redescoperite pentru eficacitatea lor.

Folosirea organomercurialelor în scop diuretic datează de peste 40 de ani.

Descoperirea lor s-ar datori unei întîmplări. Se povesteşte (Vogl, 1950) că în 1919, la Viena, un student în anul al III-lea al Facultăţii de medicină a administrat ca antiluetic un compus organic mercurial (merbafenul sau novarusolul) în locul preparatului prescris de şeful său şi pe care nu a putut să şi-l procure. Bolnava care primea acest tratament — o fată tînără suferind de sifilis ereditar — prezenta o marcată creştere a diurezei după fiecare injecţie. Acest fapt de observaţie a fost socotit iniţial ca fiind un efect parti-

Scanned with OKEN Scanner

cular al preparatului organomercurial la bolnavii sifilitici. Ulterior, proprietatea diuretică a fost constatată şi la bolnavi edematoşi, care nu sufereau de sifilis, şi în primul rînd la cardiaci (Saxl şi Heilig, 1920). În 5 ani s-a preparat un organomercurial mai puţin toxic şi foarte eficace : salirganul sau mersalilul, descoperit în 1924, întrebuinţat şi în prezent.

Deşi sînt folosite curent de peste 40 de ani, pînă acum, remarcă Wilson (1963), nu fără umor, există un acord unanim doar asupra unui singur punct şi anume că administrate parenteral sînt foarte eficace. În rest, discuţii interminabile asupra modului şi sediului lor de acţiune şi mai ales asupra mecanismelor intime de la nivelul celulelor tubilor renali, mecanisme care produc diureză.

STRUCTURĂ CHIMICĂ

Mercurialele folosite au o grupare *mercuripropil*, provenind din derivaţii alilaţi corespunzători :

$$R - CH_2 - CH = CH_2$$

Radicalul alil

$$R - CH_2 - \underset{\displaystyle O - Y}{\underset{|}{CH}} - CH_2 - Hg - X$$

Organomercurialul

În legătură cu rolul pe care această structură îl are în declanşarea diurezei, majoritatea autorilor admit ideile susţinute de Pitts şi colab. (Kessler, Lozano şi Pitts, 1957 ; Pitts, 1958). Aceşti autori au studiat 12 diuretice organomercuriale marcate cu mercur radioactiv $-Hg^{203}$, urmărind să determine modul lor de acţiune.

Radicalul *R*, după autorii citaţi, trebuie să fie un grup polar sau hidrofil sau să fie fixat de lanţul celor 3 carboni printr-o legătură polară sau hidrofilă. Compuşii care nu au un radical *R* cu unul din aceste caractere sînt inactivi. Lanţul nu trebuie să fie mai scurt de 3 carboni, pentru că

Scanned with OKEN Scanner

numai astfel molecula de organomercurial poate fi legată de cele două laturi adiacente ale enzimei receptoare. Se presupune o reprezentare schematică, care arată adaptarea unor asemenea compuşi la enzima receptoare, la fel

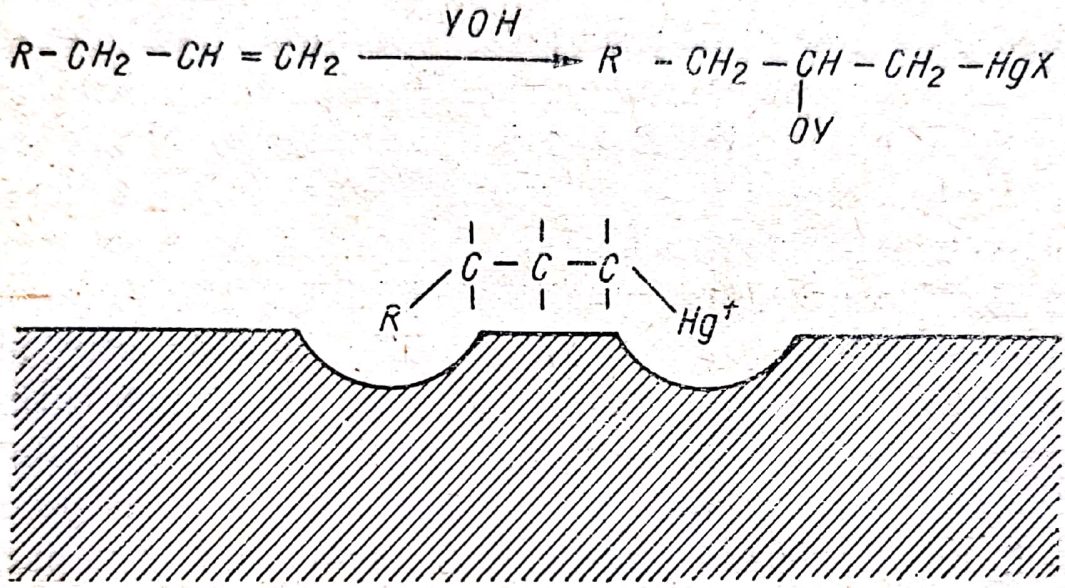


Fig. 2. — Relaţia dintre structura şi mecanismul de acţiune a organomercurialelor (după Sprague).

ca o „cheie în broască" (fig. 2). Mai este obligatoriu ca la capătul lanţului să existe totdeauna un atom de carbon. Atomul de mercur are o valenţă liberă, de tipul:

$$^{+}Hg - C - R,$$

iar compuşii a căror structură este:

$$R - C - Hg - CR$$

nu au un efect diuretic (Pitts, 1958).

Trebuie spus că această interpretare teoretică, de altfel foarte atrăgătoare nu poate fi considerată nici unică, nici definitivă. Astfel sînt derivaţi care nu au un lanţ de 3 carboni şi care pot avea totuşi activitate diuretică (Lechat, 1959).

Cu toate că şi ceilalţi radicali (X şi Y) au importanţă pentru activitatea diuretică a preparatului, totuşi ea este mult mai mică faţă de cea a radicalului R. În *mersalil* (salirgan), R este aromatic, în *mercaptomerină* (tiomerină)

Scanned with OKEN Scanner

este aliciclic, în *meralurid* (mercuhidrin) este aciclic, în *merpurat*, *merdroxon* şi *esidron* este heterociclic (vezi tabelul I). Eliminarea părţii de acid succinic a meraluridului dă naştere la *mercuriluree* (clormerodrina, neohidrina sau percapilul), medicament cu eficacitate satisfăcătoare pe cale orală; *merbiurelidinul* (meterox), înrudit, este de asemenea eficace pe cale orală. În *diglucometoxan* (mersoben), radicalul *R* derivă din D-manitol şi este legat de lanţul *mercuripropil* printr-o legătură eteroxidă; derivatul este foarte activ, dar de administrare tot parenterală. *Mercumatilina* (cumertilin) derivă din acidul cumarino-carboxilic, fiind activă pe cale bucală; este unul din puţinele derivate active, în care o legătură carbon-carbon reuneşte radicalul *R* cu restul mercuripropilului. *Wy-1204* sau *oradonul* este un preparat activ tot pe cale orală, mai de curînd sintetizat. *Meluginanul* folosit parenteral, este relativ mai recent.

Radicalul *Y* legat de oxigen pe atomul carbonului central al lanţului propilic este foarte adesea un grup *metil*, dar poate fi şi altă grupare. Astfel, după Sprague (1958), radicalii posibili ar fi:

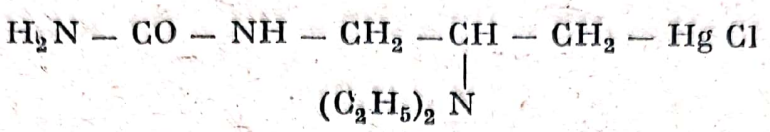
$$Y = H,\ CH_3,\ C_2H_5,\ CH_3OCH_2CH_2(HOCH_2CH_2).$$

Natura radicalului *Y* poate fi determinată de solventul folosit în procesul de mercuraţie; astfel, apa cere un produs în care radicalul *Y* să fie H, iar alcoolul — un grup alchilic. Uneori, în procesul de mercuraţie, pot fi folosite amine secundare; produşii astfel formaţi au un grup *amino-* fixat pe carbonul central al lanţului propilic după tipul:

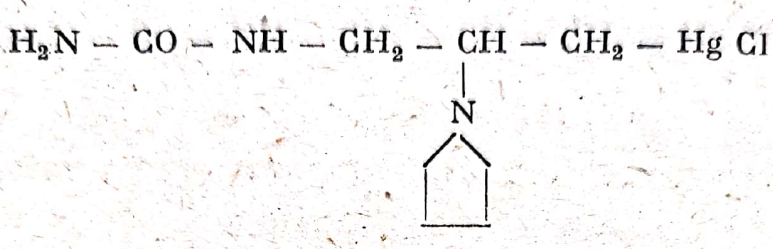
$$R - CH_2 - \underset{\displaystyle R'_2N}{\underset{|}{CH}} - CH_2 - Hg\ X$$

În laboratorul lui Sprague (1958) au fost sintetizaţi şase asemenea compuşi care s-au dovedit diuretici activi

la cîine, pe cale orală, iar doi și la om. Iată formula acestora din urmă :



și



La rîndul lui, radicalul *X* fixat pe mercur, poate fi ușor format de diferite grupări :

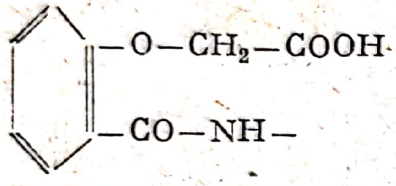
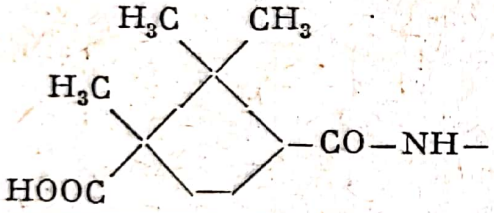
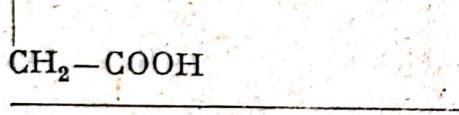
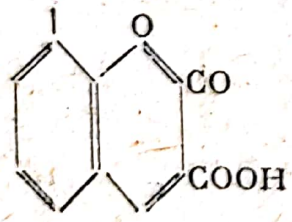
X = HO—, Cl, Br, CH_3—CO—, Teofilină
— SCH_2— COOH (Acid mercaptoacetic)
— SCH_2— $(CHOH)_4$— CH_2OH (1— tiosorbitol)

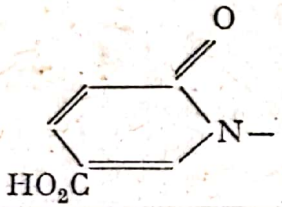
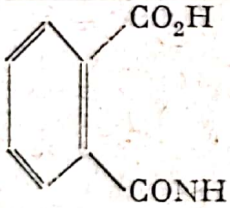
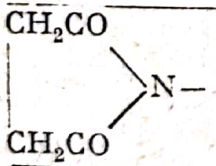
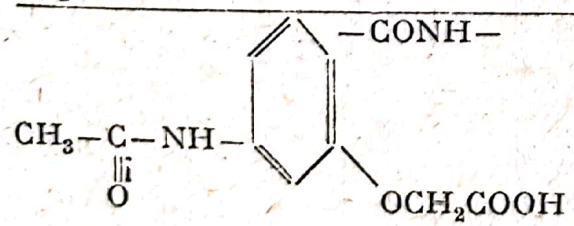
Însemnătatea radicalului *X* se referă la toxicitatea acută a preparatului, la iritația țesuturilor la locul injecției și la toxicitatea cardiacă. Foarte frecvent este întrebuințată *teofilina*, care scade iritabilitatea locală, crește solubilitatea și absorbția de la locul injecției, mărește eliminarea renală și potențează activitatea diuretică propriu-zisă. Astfel, *teofilina* crește *clearance*-ul apei libere în urma asocierii ei cu preparatul mercurial, acțiune pe care mercurialele nu o posedă (Farah și Miller, 1962; Wilson, 1963). Însemnătate are și grupul *tiol*, ca în preparatul *mersoben* (sau *tiosorbitol*), deoarece acest grup are proprietatea să scadă toxicitatea preparatului și să diminueze mult iritația locală. *Diglucometoxanul* sau *mersobenul*, este după Gaunt (1959), cel mai activ și mai sigur mercurial obținut pînă în prezent, dar este foarte costisitor și greu de preparat în formă stabilă și pe scară largă. Trebuie amintit că numai *monotiolii* sînt folosiți în formula mercurialului ; în schimb, *ditiolii* ca de exemplu, 2,3 - *dimercaptopropanolul*, administrat o dată cu organomercurialele face să înceteze complet acțiunea diuretică.

Prezentăm, după Sprague (1958) și după Lechat (1959) un tabel cu principalele diuretice organomercuriale (tabelul I) :

Tabelul 1

Principalele diuretice mercuriale şi structura lor

R	*Y*	*X*	Numele produsului
	$-CH_3$	Teofilină	Mersalil (salirgan)
	$-CH_2CH_2-O-CH_3$	Teofilină	Meretoxilină (dicurină)
	$-CH_3$	Teofilină	Mercurofilină (novurit sau mercuzantin)
	$-CH_3$	$-S-CH_2-COOH$	Mercaptomerină (tiomerină)
	$-CH_3$	Teofilină	Meralurid (mercuhidrin, miopercapil)
$NH_2-CO-NH-$	$-CH_3$	$-Cl$	Mercuriluree (clormerodrin, neohidrin, percapil)
	$-CH_3$	Teofilină	Mercumatilină (cumertilină)

$CH_2OH-CHOH-CH(O-)-(CHOH)_2-CH_2OH$	H	Tiosorbitol	Diglucometoxan (mersoben)
	$-CH_3$	Teobromină	Merpurat
	$-CH_3$	Teofilină	Merdroxon
	$-CH_3$	Teofilină	Esidron
$H_2N-CO-NH-CONH-$	$-CH_3$	$-OH$	Merbiurelidin (meterox)
	$-CH_3$	Teofilină	Wy-1 204 (oradon)
	$-CH_2-CH_2OH$	OH-Teofilină	Meluginan

La început s-a atribuit organomercurialelor o acțiune mai mult generală decît renală, și anume aceea de a mobiliza apa și sărurile din țesuturi. În 1928, Govaerts a demonstrat că locul de acțiune este renal, deoarece a

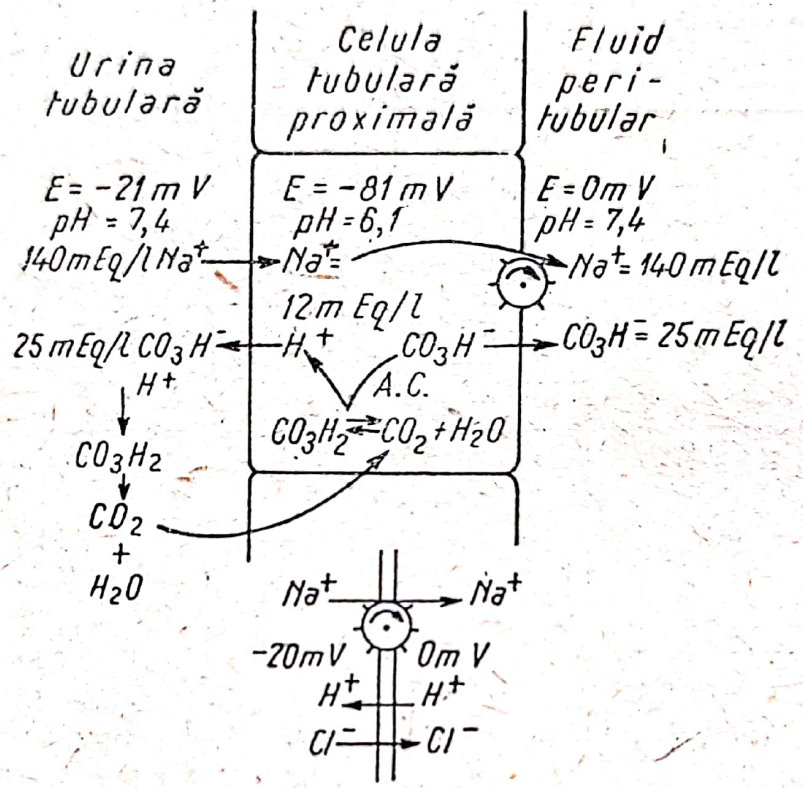


Fig. 3. — Modelul unei pompe ionice proximale (după Dimitriu-Beroniade).

injectat preparatul organomercurial în artera renală unilateral și a constatat că diureza crește numai în rinichiul respectiv. În 1932, Bertram, reluînd aceste experiențe, le-a confirmat dovedind că: 1) diureticele mercuriale acționează direct asupra rinichiului; 2) sînt fixate în țesutul renal, avînd o acțiune prelungită; 3) în concentrații mari sînt toxice, dînd naștere la leziuni renale.

Rămînea de stabilit mai precis în care loc anume al rinichiului își manifestă mercurialele acțiunea. Lipsa de variație semnificativă a filtratului glomerular în urma preparatelor a exclus repede sediul glomerular. În schimb, pînă relativ de curînd, au continuat discuțiile dacă sediul de acțiune a mercurialelor este tubul proximal sau tubul distal. În cele din urmă s-a dovedit că acțiunea lor se manifestă predominant la nivelul tubului proximal, deoarece

prin tehnica *stop-flow* (tehnica fluxului de urină întrerupt a lui Malvin şi colab., 1957 — 1958), Vander şi colab. (1958) nu au putut evidenţia modificări importante la nivelul tubului distal, iar excreţia maximă de mercur la nivelul tubului proximal în experienţele cu clormerodrină marcată cu Hg^{203} coincidea cu maximum de blocare a reabsorbţiei de sodiu. Se ştie că la nivelul tubilor proximali se face o reabsorbţie activă a ionilor de sodiu şi în mod pasiv a ionilor de clor. Heinemann şi Becker, (1958), studiind *clearance*-ul apei libere în diabetul insipid, sub administrarea mercurialelor, au constatat o creştere a acestuia ceea ce constituie o altă dovadă a sediului lor proximal de acţiune. În plus, mercurialele nu modifică mecanismele de acidifiere tubulară a căror localizare distală pare definitiv stabilită, după Lacroix şi usen (1962).

Aceste procese sînt plastic expuse de Pitts (1958) prin imaginea unui model de „pompă ionică", care asigură la nivelul tubului proximal:

1. reabsorbţia activă a ionilor de sodiu;
2. reabsorbţia pasivă a ionilor de clor;
3. secreţia pasivă a ionilor de hidrogen.

Din schema de la figura 3 reiese că aportul ionilor de sodiu va fi egal cu influxul de clor. plus efluxul de ioni de hidrogen. Ionii de sodiu fiind pompaţi activ din celula tubulară în lichidul peritubular se stabileşte un potenţial transcelular de 81 mV cu negativul în celula tubulară; sodiul intracelular este menţinut astfel la o concentraţie joasă. Ionii de clor vor difuza de-a lungul acestui gradient de 81 mV, pentru a stabili un raport de echilibru între concentraţia clorului celular şi extracelular, care pentru diferenţa de potenţial de 81 mV este:

$$\frac{Cl^-\ \text{celular}\ (5\ \text{mEq/l})}{Cl^-\ \text{peritubular}\ (110\ \text{mEq/l})} = 1/21.$$

În acelaşi timp, însă, sodiul din lumenul tubular va difuza şi el pasiv în celule, pe considerente de gradient electric (fiind atras de potenţialul electric al celulei) şi pe considerente de ordin chimic, dată fiind diferenţa de concentraţie. Permeabilitatea celulei pentru clor este însă mai mică decît pentru sodiu. Diferenţa aceasta va duce la stabilirea potenţialului de −20 mV la nivelul tubului, deoarece se reabsoarbe proporţional o cantitate mai mică de clor decît de sodiu; potenţialul între tub şi celulă se va reduce astfel de la 81 la 61 mV. Gradientul electric rezultat de 61 mV, aflat într-o parte şi alta a membranei tubulare, se opune difuziunii clorului din lumen în celulă dar aceasta se produce totuşi, întrucît gradientul de concentraţie este mai mare decît cel electric. Astfel, dacă concentraţia clorului celular ar fi de 11 mEq/l, orice difuziune a clorului ar fi imposibilă. Cum însă clorul celular este în concentraţie de numai 5 mEq/l, difuziunea pasivă spre celulă este totuşi posibilă.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a înţelege mai uşor acest mecanism, se poate considera epiteliul tubular ca o simplă membrană, care separă tubul de lichidul peritubular. Transportul activ de sodiu stabileşte diferenţa de potenţial de 20 mV între lumen şi lichidul peritubular. Orientarea acestui potenţial este de natură să favorizeze difuziunea pasivă de clor din lumenul tubular spre lichidul peritubular.

Organomercurialele împiedică, la nivelul tubului proximal funcţionarea normală a acestei pompe de sodiu, opunîndu-se transportului activ al acestui ion. Mecanismul activ prin care se efectuează acest transport tubular a fost de altfel de-abia recent clarificat. Relativ de curînd s-a admis de marea majoritate a autorilor că transportul activ proximal se referă la ionul de sodiu şi nu la ionul clor (vezi fig. 3).

MECANISM DE ACŢIUNE

Efectul intim asupra metabolismului celular produs de diureticele organomercuriale nu poate fi considerat nici astăzi ca deplin clarificat (Wilson, 1963). Se porneşte de la ideea că mercurul are o mare afinitate pentru grupul tiol (-SH) al proteinelor şi enzimelor din organism. La nivelul tubului se găseşte ca enzimă importantă *succindehidrogenaza* putătoare a grupului -SH. De altfel, cercetările histochimice asupra grupelor -SH au arătat că la nivelul tubului proximal (mai exact în porţiunea distală a tubului proximal) are loc blocarea acestor grupări în urma administrării organomercurialelor. Acest fapt ar corespunde cu ceea ce se ştie despre locul de acţiune a organomercurialelor.

Într-adevăr, în celulele înalt diferenţiate ale tubului contort proximal există un număr impresionant de enzime, care stau la baza proceselor active care au loc aici (Richterich, 1959; Pollack şi Mattenheim, 1962). Dintre aceste enzime, după Hess (1959), unele sînt enzime hidrolitice (fosfataza alcalină, fosfataza acidă, 5-nucleotidaza, fosforilaza, ATP-aza, fosfamidaza, esteraza nespecifică, β-glucuronidază, β-galactozidază, leucinaminopeptidaza), iar altele sînt enzime oxidative (dehidrogenazele şi diaforazele). În legătură cu organomercurialele, atenţia s-a îndreptat mai ales asupra acestora din urmă.

După cum se ştie, cercetările actuale localizează enzimele intramitocondrial. La animalul de experiment, aplicarea continuă a unui organomercurial (Hess a lucrat cu mercuhidrină) produce după 10 zile o tumefiere egală şi regulată a mitocondriilor din porţiunea distală a tubului proximal. În special este blocată activitatea *succindehidrogenazei*. După 30 de zile de administrare continuă a mercurialului apar modificări severe în porţiunile distale ale tubului proximal, mitocondriile fiind extrem de neregulat tumefiate; activitatea tuturor dehidrogenazelor scade apreciabil. În tubul distal, aceas-

Scanned with OKEN Scanner

tă diminuare a activității dehidrogenazelor este mult mai mică. Concomitent se constată în epiteliul renal diminuarea grupărilor sulfhidrilice legate de proteine.

După Hess, diureza nu depinde atît de blocarea directă a grupărilor reactive sulfhidrilice, cît mai ales de o modificare a configurației sterice a legăturilor lor active.

Se presupune așadar, că diureticele organomercuriale influențează direct *fermenții intramitocondriali* mai ales în *porțiunea distală a tubului proximal*, unde, după cum s-a constatat prin autoradiografie, se fixează cea mai mare parte din Hg^{203} marcat din mersalil (salirgan). De asemenea, prin centrifugare diferențiată a omogenatelor celulare variate s-a putut pune în evidență această strînsă legătură între organomercuriale, pe de o parte, și proteinele solubile celulare și aparatul mitocondrial, pe de altă parte, de la același nivel. Prin formare de mercaptide cu compușii sulfhidrilici care intră în compoziția enzimelor sînt blocați fie „cărăușii" ionilor, fie mai degrabă, sursele de energie pentru transportul ionilor (Pitts). Ar fi trei mecanisme de acțiune de reabsorbție a sodiului sau trei surse de energie pentru un același mecanism de reabsorbție: unul este inhibat de mercuriale, altul de clorotiazidă și al treilea nu este influențat nici de unul, nici de altul (Pitts și colab., 1958; Pitts, 1959; Wilson, 1963). Se poate spune că așa s-ar explica acțiunile aditive ale mercurialelor cu cele ale tiazidelor, fără ca aceasta să însemne în mod obligatoriu sedii diferite de acțiune, după cum s-a bănuit inițial (și anume, că mercurialele ar avea sediu de acțiune proximal, iar tiazidele, distal).

Pentru a reacționa cu sulfhidrilii, toți compușii cu efect diuretic au un atom de mercur cu o valență liberă. Ditiolii fac ca diureticele mercuriale să-și piardă orice eficacitate. Astfel, dimercaptopropanolul administrat o dată cu organomercurialul sau chiar la un timp după injectarea diureticului, îi anihilează complet acțiunea. Se presupune că dimercaptopropanolul leagă mercurul și eliberează gruparea sulfhidrilică. Faptul că dimercaptopropanolul are această proprietate și după administrarea diureticului permite presupunerea că legătura dintre enzimă și organomercurial este reversibilă.

Această ipoteză a formării de mercaptide cu compușii sulfhidrilici ai enzimelor nu este încă definitiv clarificată. Astfel sînt unele preparate care blochează puternic

enzimele sulfhidrilice, dar nu au totuşi acţiune diuretică, ca de exemplu clorura metil-mercurică, clorura fenil-mercurică (p. cloromercuribenzoatul). După cum admite însuşi Pitts, scăderile apreciabile de enzime în tubii proximali nu apar decît la doze mai mari decît cele terapeutice obişnuite.

Se pare că nu se poate reduce în întregime mecanismul de acţiune a diureticelor la o simplă inhibiţie enzimatică.

Taylor şi Chinard (1956) au exprimat şi o ipoteză diferită de cea pînă acum expusă. După ei, diureza ar fi rezultanta unei pierderi urinare a unui anumit „constituent", necesar rinichiului pentru a menţine starea nediuretică. Ca argument în sprijinul ipotezei lor, autorii notează faptul că începutul diurezei este precedat de o eliminare marcată de grupări sulfhidrilice (mai ales de cisteină). După Taylor şi Chinard, pierderea tiolilor celulari ar fi cauza diurezei. Această ipoteză este criticată de Mudge şi Weiner (1958), deoarece tioli în cantitate mare se elimină şi după preparate mercuriale care nu sînt diuretice, iar dimercaptopropanolul opreşte diureza, deşi nu poate substitui tiolii endogeni, ci scade doar cantitatea de mercur din rinichi. Cisteina, deşi compus tiolic, nu are nici o influenţă asupra unei diureze declanşate de organomercuriale, decît în doze extrem de mari.

O altă întrebare la care încă nu s-a dat un răspuns precis este aceea legată de specificitatea renală a organomercurialelor. Nu se poate explica de ce concentraţia lor este maximă în rinichi şi acţiunea lor se manifestă predominant asupra enzimelor sulfhidrilice de aici. Este oare posibil ca această acumulare să fie datorită numai faptului că rinichiul reprezintă calea de eliminare a mercurialelor?

Răspunsul la această întrebare poate fi legat şi de ceea ce se numeşte „disocierea" organomercurialelor (de fapt nu este vorba de o disociere adevărată). Compusul organomercurial pare să nu fie activ în întregul lui, ci desfăcut, „disociat" în mai multe fragmente, din care unul conţine ionul Hg^+ cu efect diuretic. Întrucît nu este vorba de o veritabilă disociere ionică, termenul nu este întru totul propriu; în realitate este o ruptură a legăturii dintre mercur şi carbon.

Această „disociere" ar fi mai uşoară în mediul acid şi ar fi, dimpotrivă, inhibată de un mediu alcalin. Aşa s-ar explica rolul pe care-l au sărurile acidifiante în potenţarea activităţii mercurialelor. Mai mult, după Kessler şi colab. (1957), produsele organomercuriale care disociază uşor în mediul acid sînt mai active, pe cînd substanţele mercuriale care nu disociază ar fi inactive. Labilitatea crescută a compusului organomercurial îl face totodată

Scanned with OKEN Scanner

să fie mai puțin influențat de modificările echilibrului acido-bazic (Pitts, 1958). Rolul pH-ului acid în potențarea funcției organomercurialelor s-ar putea explica spun Mudge și Weiner, prin următoarele trei ipoteze :

a) fie că distribuția și excreția mercurialelor sînt influențate de echilibrul acido-bazic ;

b) fie că aciditatea mediului permite transformarea mercurialului (labil) într-o formă „activă" (prin „disociere") ;

c) fie, în sfîrșit, că mecanismul de transport celular ar fi astfel modificat atunci cînd urina devine acidă, încît celula însăși devine mai susceptibilă la acțiunea mercurialului.

Prima ipoteză poate fi exclusă, după autorii citați, deoarece nu s-au putut pune în evidență nici un fel de diferențe în ceea ce privește eliminarea renală a mercurialelor după cum pH-ul era acid sau alcalin. Cea de a treia ipoteză rămîne pînă în prezent pur teoretică : tehnicile actuale nu permit, nici confirmarea, nici infirmarea ei.

După Mudge și Weiner, „disocierea" ar fi obligatorie, deoarece întrega activitate diuretică ar depinde de modalitatea prin care mercurialele pot reacționa cu receptorii celulari. Acest proces se desfășoară fie că atomul de mercur ar face o punte între un monotiol și o grupare adiacentă a enzimei (amino- sau carboxilică), fie că este necesar ca ionul de mercur (Hg^{2+}) să se combine cu două grupe tiol. Sulfhidrilul reacționează însă tot așa de bine cu mercurialele organice ($C—Hg^{+}$), ca și cu ionii anorganici (Hg^{2+}) ; de ce ar fi necesare „disocierea" și punerea în libertate de ioni anorganici? După Mudge și Weiner, deosebirea constă în faptul că pe cînd organomercurialele au o singură valență de mercur liberă, ionii anorganici au două valențe care se pot combina fie cu doi tioli, fie pot forma puntea între grupul tiol și alt grup învecinat.

Teoria aceasta a labilității crescute a unora dintre mercurialele active și a „disocierii" lor în mediul acid nu este unamin acceptată. Nu toți autorii confirmă lucrările lui Kessler, Lozano și Pitts (1957) asupra variațiilor de eficacitate în funcție de pH. De asemenea s-a constatat că clorura de mercur este mai puțin activă ca diuretic decît organomercurialele. Faptul pare să contrazică teoria, deoarece tocmai în clorura de mercur ionul Hg^{2+} activ se liberează teoretic foarte ușor. Or, în realitate,

Scanned with OKEN Scanner

tocmai combinarea clorurii de mercur cu un substrat activ o face să devină activă. După Mudge şi Weiner (1958), explicaţia acestui fapt este simplă: clorura de mercur neavînd un suport organic, deşi „disociază" mai uşor, nu se poate fixa în rinichi în cantitate tot aşa de mare ca organomercurialele; ea se va fixa mai puţin electiv, deci nu numai în rinichi, ci şi în alte organe.

Odată disocierea produsă, ionul anorganic de mercur ar trebui, teoretic, să fie pus în evidenţă atît în urină, cît şi în lichidele organismului. Aceasta însă nu a fost cu putinţă nici prin tehnici polarografice (Weiner şi Müller, 1955), nici prin cromatografie (Moyer şi colab., 1957). Prin aceste metode s-au pus în evidenţă numai complexe organice de mercur. La aceasta, Mudge şi Weiner (1958) fac o obiecţie de principiu, socotind foarte puţin adecvate aceste tehnici pentru scopurile în care au fost propuse, deoarece nu pot face nici un fel de diferenţiere între organomercuriale şi complexul organic de mercur: mercur-cisteină; or, complexul mercur-cisteină reprezintă tocmai forma de eliminare a mercurului din organism.

Un alt argument împotrivă acestei teorii s-a bazat pe diferenţele de toxicitate între organomercurialele folosite ca diuretice şi aceea, mult mai mare, a clorurii de mercur. S-a spus că dacă mecanismul de acţiune presupune obligatoriu liberarea ionilor de mercur, toxicitatea ar trebui să fie aceeaşi atît pentru organomercuriale, cît şi pentru clorura de mercur. Mudge şi Weiner (1958) răspund la aceasta: toxicitatea nu poate fi o critică valabilă, deorece organomercuriale mult mai stabile decît cele utilizate ca diuretice şi deci mult mai puţin susceptibile de a fi „disociate" sînt totuşi mult mai toxice. Explicaţia diferenţei de toxicitate între organomercurialele folosite ca diuretice şi clorura de mercur s-ar găsi tot în modalitatea de fixare a organomercurialelor, care este diferită faţă de cea a compuşilor mercuriali anorganici. După Mudge şi Weiner s-ar putea ca liberarea de ioni de mercur să se producă chiar în tubii renali; este posibil ca liberarea ionilor *in situ* să aibă importanţă în acţiunea organomercurialelor.

Efectul acţiunii organomercurialelor. Pînă relativ de curînd nu se admitea că diureticele mercuriale au, ca acţiune primară, împiedicarea reabsorbţiei sodiului la nivelul tubului proximal, iar că diureza de clor şi de apă este

Scanned with OKEN Scanner

efectul secundar al acestui proces. Dimpotrivă, s-a susținut că reabsorbția clorului este tulburată primar, iar eliminarea de sodiu și de apă ar fi secundară. Acest punct de vedere a fost mult susținut de Mudge și Weiner (1958), însușit de Lechat (1959), Jahrmärker (1959) și prezent în publicații pînă în 1960 (Goodman și Gilman, 1960; Vorburger, 1960). O asemenea părere se sprijinea pe faptul că eliminarea urinară de clor este mai mare decît cea de sodiu; acest din urmă ion poate fi de altfel înlocuit în urina finală de un alt cation, de exemplu potasiu (uneori în cantitate mai mare decît sodiul primar) sau amoniu. Totodată, diureticele mercuriale provoacă în organism *alcaloză hipocloremică*, ceea ce dovedește că pierderea de clor depășește pierderea de sodiu. De altfel, eficiența mercurialelor încetează cînd clorul sanguin scade sub 90—95 mEq/l, iar bicarbonatul plasmatic crește peste 30—35 mEq/l. Mai mult, cum *clorura de amoniu* restabilește eficacitatea diuretică, aceasta s-a interpretat ca fiind datorită aportului de clor crescut în filtratul glomerular și deci unei cantități mai mari de ioni clor, al căror proces de reabsorbție ar fi astfel blocat. Însuși Pitts, autorul modelului pompei de sodiu din tubul proximal, credea în 1952 (Pitts și Axelrod, 1952) că diureticele mercuriale au ca principală acțiune inhibiția reabsorbției de ioni de clor, iar natriureza ar fi o consecință, pentru ca să se păstreze izoionia urinară. Deși acest punct de vedere contrazicea ideea că sodiul este ionul reabsorbit prin mecanism activ, se punea întrebarea dacă nu există și pentru clor un mecanism de transport similar, necunoscut încă, dar blocat de organomercuriale.

Este meritul lui Berliner (1958) de a fi arătat că cele de mai sus nu sînt incompatibile cu blocarea primitivă a ionului sodiu la nivelul tubului proximal (tocmai în această porțiune a nefronului, iar nu în altă parte). Procesele din tubul proximal și cele din tubul distal sînt într-o strînsă interdependență. Faptul că în tubul proximal se va reabsorbi, sub acțiunea organomercurialelor, o cantitate mai redusă de sodiu (și implicit și de clor) va avea drept urmare că, în tubul distal, vor ajunge ioni de sodiu și de clor în cantitate mai mare. Aici vor interveni însă mecanismele care asigură schimbul de ioni de sodiu cu ioni de hidrogen și cu ioni de potasiu. Aceste mecanisme sînt stimulate la bolnavii edematoși probabil prin secreția sporită de aldo-

Scanned with OKEN Scanner

steron. În felul acesta, o parte din sodiul care nu a fost reabsorbit proximal va fi reabsorbit distal. Ca urmare se va elimina o cantitate de sodiu relativ mai mică decît de clor, deficitul fiind acoperit de ionii de potasiu şi de amoniu.

La rîndul ei, apa se va elimina ca o consecinţă osmotică a inhibiţiei reabsorbţiei ionilor. Capacitatea de concentrare a urinii va fi astfel scăzută, nu printr-o intervenţie a organomercurialelor asupra mecanismului de concentrare propriu-zis, ci prin faptul că, din pricina creşterii osmotice a urinii tubulare, mecanimul de concentrare va fi mai puţin eficace (Au şi Raisz, 1960).

Cantitatea de sodiu a cărei reabsorbţie este blocată de organomercuriale nu depăşeşte 15—30% din totalul filtrat prin glomeruli, deoarece, după cum spune Pitts (1958), aceste diuretice doar interferează cu funcţia normală a pompei de sodiu, dar nu o pot întrerupe cu desăvîrşire. Se apreciază că „încetinirea" funcţiei pompei de sodiu corespunde procentelor citate (15—30), probabil prin reducerea energiei necesare acestui mecanism, energie furnizată, după toate aparenţele, de enzimele sulfhidrilice (Pitts şi colab., 1958).

Astfel, organomercurialele cresc eliminarea de sodiu, de clor şi de apă. Efectele sînt mai mici asupra eliminării urinare de potasiu, de hidrogen şi de bicarbonat, deşi secreţia activă de potasiu scade. Se ştie că ionul potasiu este reabsorbit în tubul proximal şi se secretă activ în segmentul distal. Se discută dacă mecanismul reabsorbţiei şi cel al secreţei sînt sau nu identice. În caz afirmativ, ar fi un transport activ în amîndouă direcţiile, deci nu unidirecţional, cum se admite pentru mecanismele enzimatice (Richterich, 1959). Faptul că în mod obişnuit, eliminarea de potasiu nu este în cele din urmă mult influenţată se explică probabil prin intervenţia organomercurialelor asupra ambelor mecanisme (sau asupra ambelor sedii ale aceluiaşi mecanism).

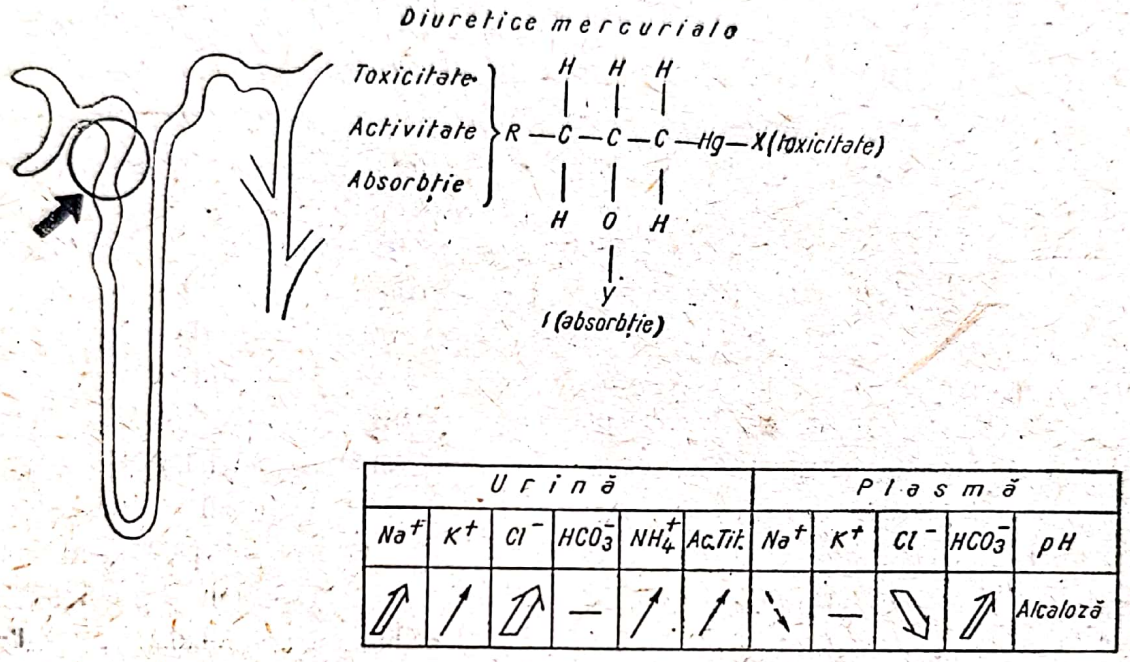
Ford şi colab. (1958) sistematizează, după cum urmează, acţiunea organomercurialelor, în urma cercetărilor lor cu clormerodrină :

— creşterea eliminării de sodiu şi clor, timp de 12—18 ore, cu un maximum de răspuns la 2—6 ore după administrare;

— o eliminare de potasiu foarte puţin modificată faţă de cea dinaintea administrării mercurialului. Aceasta va

Scanned with OKEN Scanner

fi mai mare în urma unei diureze excesive, la bolnavi supuşi de mai mult timp la o restricţie marcată de sodiu, în hiperaldosteronism, deoarece în toate aceste cazuri schimbul între ionii de sodiu şi cei de potasiu, la nivelul



Urină						Plasmă				
Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	NH_4^+	Ac. Tit.	Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	pH
⇧	↗	⇧	—	↗	↗	↘	—	⇩	⇧	Alcaloză

Fig. 4. — Diuretice mercuriale: structura chimică, sediul probabil al acţiuniilor, influenţele asupra eliminărilor urinare şi asupra echilibrului plasmatic al electroliţilor (după Lacroix-Leusen).

tubului distal, va fi deosebit de energic, iar potasiuria apreciabilă;

— o eliminare de amoniac care diminuează uşor în timpul natriurezei maxime şi care creşte ulterior, după o pierdere mai mare de sodiu, poate prin efortul renal de a reţine sodiul în schimbul eliminării de amoniac;

— o eliminare de bicarbonat care scade mult în timpul natriurezei maxime, dar care revine la normal sau creşte chiar peste normal atunci cînd răspunsul de eliminare a sodiului şi clorului încetează;

— eliminarea de fosfat se comportă la fel ca cea de bicarbonat.

Se mai atribuie diureticelor şi un efect discret uricozuric (Mudge şi Weiner, 1958).

Ca urmare a acestei eliminări urinare, în sînge vor scădea sodiul, dar mai ales clorul, în timp ce bicarbonatul va creşte. Pierderea de lichid extracelular va avea drept consecinţă o moderată creştere a hematocritului

Scanned with OKEN Scanner

şi a ureei, dar fără să aibă în asemenea cazuri semnificaţie patologică. Cînd clorul scade sub 90—95 mEq/l, iar bicarbonatul creşte peste 30—35 mEq/l sau cînd se epuizează stocul organismului în sodiu, efectul diuretic încetează. După Ford şi colab. (1958), aceasta nu trebuie să fie considerată drept apariţia unei adevărate *stări refractare* la diureticul organomercurial.

Potenţarea acţiunii diuretice a organomercurialelor. Diureticele mercuriale îşi pierd eficacitatea o dată cu scăderea concentraţiei de clor din sînge şi creşterea bicarbonatului. Nu se poate vorbi însă de o adevărată *toleranţă* sau *rezistenţă* instalată la diureticele organomercuriale. O a doua cauză a scăderii eficacităţii lor s-ar găsi în proasta resorbţie a produsului de la locul injecţiei, iar o a treia şi cea mai importantă pricină a rezistenţei la mercuriale constă în scăderea filtratului glomerular (Perrault şi Barres, 1959; Friedberg, 1960).

Se cunoaşte încă de mult faptul că, în această situaţie, unele medicamente pot potenţa acţiunea diuretică a organomercurialelor: clorura de amoniu, teofilina. Mai recent s-a constatat că această proprietate o au şi inhibitorii anhidrazei carbonice, hidroclorura de l-lizină şi hidroclorura de arginină, deoarece şi acestea produc o *acidoză hipercloremică* şi restabilesc astfel eficacitatea diureticelor mercuriale.

Clorura de amoniu, ca potenţator al diureticelor mercuriale, a fost semnalată de Keith şi Whelan încă din 1926. După cum se ştie, clorura de amoniu face parte dintre sărurile acidifiante. Ca atare, ea posedă prin ea însăşi o oarecare proprietate diuretică, descrisă de Schultz, Blum şi Haldane, încă din 1918. Aceasta nu se datoreşte numai „efectului osmotic", deoarece diureza produsă de clorura de amoniu (ca şi de celelate săruri acidifiante) este mai mare decît aceea pe care o produc diureticele osmotice. Clorura de amoniu este un acidifiant, deoarece ionul de amoniu este transformat în organism în uree; astfel, ionul clor rămîne în exces, înlocuind ionul bicarbonat, de unde *acidoza hipercloremică*. Totodată, aşa cum au arătat Sartorius, Roemmelt şi Pitts, încă din 1949, ca urmare a creşterii clorului în lichidul extracelular va fi un spor de clor filtrat prin glomeruli, cantitatea mai mare de clor care va ajunge în tubi va scăpa de reabsorbţie şi va antrena, în eliminare, şi cationul corespun-

Scanned with OKEN Scanner

zător, precum şi apa. Pentru a compensa această acidoză se va reţine sodiul ; în locul lui, prin mecanismul de schimb se vor elimina H^+ şi NH_4^+. Cantitatea de NH_4^+ va creşte mereu (prin amoniogeneză sporită, proprietate de adaptare enzimatică), astfel încît la un moment dat clorura de amoniu ingerată va fi egală cu clorura de amoniu eliminată. În acest moment, acţiunea diuretică a clorurii de amoniu încetează (proces de autolimitare). Acest fenomen are loc după 2—3 zile de administrare continuă (Goodman şi Gilman, 1960).

În potenţarea diurezei la mercuriale s-a afirmat mai întîi că clorura de amoniu acţionează prin hipercloremia pe care o provoacă. Acei care socoteau că mercurialele sînt diuretice prin blocarea reabsorbţiei de clor vedeau în potenţarea mercurialelor prin hipercloremie unul din argumentele importante în favoarea acestui mecanism. Cînd s-a admis însă că acţiunea diureticelor mercuriale se exercită predominant asupra reabsorbţiei active a sodiului în tubul proximal, mecanismul potenţator al clorurii de amoniu a fost explicat prin acidifiere. Mediul acid, aşa cum au insistat în special Mudge şi Weiner (1958), are importanţă pentru activitatea organomercurialelor, probabil prin desfacerea moleculelor complexe în fragmente active.

După cum este bine cunoscut, clorura de amoniu se administrează în doze de 4—8 g/zi, cu 2 zile înainte de mercurial. Se recomandă de asemenea să se continue cu clorura de amoniu şi în ziua diurezei mercuriale. Clorura de amoniu se foloseşte şi în combaterea alcalozei hipocloremice postmercuriale. Preparatul romînesc Diurocard conţine 0,40 g clorură de amoniu şi 0,15 g acid benzoic. Acesta din urmă este folosit tot ca acidifiant. Fabrica de medicamente „Tableta“ prezintă preparatul în drajeuri enterosolubile.

Clorura de amoniu nu este lipsită însă de inconveniente. Multor bolnavi, chiar drajeurile enterosolubile le produc greţuri şi vărsături. Mai grav este faptul că la hepatici, clorura de amoniu poate declanşa encefalopatie portală. De asemenea, cînd filtratul glomerulal este redus, acidoza produsă de clorura de amoniu este uneori foarte severă. În aceleaşi cazuri, ureea sanguină poate creşte nedorit de mult.

Clorura de calciu, altă sare acidifiantă recomandată ca potenţator al mercurialelor este şi mai greu de adminis-

Scanned with OKEN Scanner

trat peroral în doze eficace (3—6 g/zi). Eficacitatea ei este ceva mai mică decît a clorurii de amoniu. Uneori, iritația gastrică este atît de puternică, încît pot apărea sîngerări digestive. Rubin şi colab. (1960) descriu 2 cazuri de hematemeză după administrare de clorură de calciu la bolnavi edematoşi. Un alt inconvenient este legat de faptul că la bolnavii cu insuficiență cardiacă congestivă, sub digitalizare continuă, clorura de calciu este contraindicată, deoarece măreşte toxicitatea digitalei.

Acidul clorhidric 10%, administrat în picături, 5—10 ml/zi (10—15 picături din oră în oră, 12 ore/zi), timp de 3 zile, nu este nici el comod pentru mucoasa tubului digestiv şi pentru dinți. Este recomandat însă ca potențator suficient de eficace şi fără să aibă riscurile administrării clorurii de amoniu.

Inhibitorii anhidrazei carbonice (şi în primul rînd acetazolamida) potențează organomercurialele prin producerea acidozei. Nici inhibitorii anhidrazei carbonice nu sînt însă lipsiți de inconveniente, tocmai în cazurile în care clorura de amoniu nu poate fi administrată. Astfel, la hepatici, riscurile encefalopatiei portale persistă la administrarea acetazolamidei.

Mai recent, s-au încercat ca potențatoare ale diurezei mercuriale hidroclorurile unor aminoacizi dibazici: *hidroclorura de l-lizină* şi *hidroclorura de arginină* (Brailovsky şi colab., 1959; Rubin şi colab., 1960; Lasser şi colab., 1960). Aceste preparate produc de asemenea o *acidoză hipercloremică*. Sînt mai bine tolerate. Pentru monohidratul de l-lizină, Rubin şi colab. (1960) recomandă 10 g, de 4 ori pe zi, în suc de fructe, imediat după masă, timp de 2—5 zile, tehnică prin care au obținut reluarea răspunsului la diureticele mercuriale la bolnavi pînă atunci refractari. Concentrația clorului în urină, în urma administrării de l-lizină hidroclorică, a crescut mult, ajungînd pînă la 40 mEq/l. Hidroclorura de arginină este mai greu de administrat, fiind necesare injecții intravenoase. Nici aceste hidrocloruri nu sînt complet lipsite de simptome gastro-intestinale, acidoza hipercloremică avînd în toate cazurile proprietatea de a stimula activitatea clorhidropeptică. În plus, deocamdată, costul preparării lor este ridicat. Pot fi administrate însă şi la hepatici, fără riscul encefalopatiei portale.

Scanned with OKEN Scanner

Teofilina, pe care majoritatea organomercurialelor o conţin în însăşi formula lor, scade toxicitatea, măreşte absorbţia şi face eliminarea mai rapidă; în plus, creşte *clearance*-ul apei libere. De asemenea, *teofilinetilendiamina* (aminofilina) măreşte activitatea diuretică cînd este administrată intravenos, la 1-2 ore după injecţia diureticului mercurial (Friedberg, 1959; Domenet şi colab., 1961).

În unele cazuri şi *corticoizii de sinteză* pot manifesta o acţiune de potenţare a diureticelor organomercuriale. Astfel, unii bolnavi edematoşi refractari la aceste diuretice pot răspunde prin creştere marcată a diurezei, dacă înainte de mercuriale li s-a administrat cîteva zile prednison (Friedberg, 1959; Rado şi colab., 1959). Această asociere sporeşte însă cu mult riscul tromboemboliilor postmercuriale.

PREPARATE. POSOLOGIE

Organomercurialele a căror structură am expus-o sînt preparate în soluţie pentru administrare parenterală sau în tablete pentru administrare peroralĂ. Iată, după Goodman şi Gilman (1960), cantitatea de mercur pe care o conţin:

— *Mersalilteofilina* sau *salirganul* are 0,15 g compus organic/ml, echivalînd cu 39,6 mg mercur anorganic. Există şi tablete, care au 0,12 g (32 mg Hg).

— *Meretoxilina* (dicurina) se găseşte în fiole de 10 ml; fiecare mililitru conţine 0,1 g compus organic (39,3 mg Hg), 0,05 g teofilină şi 0,045 g procaină bazică (pentru a diminua durerea la locul injecţiei).

— *Mercaptomerina sodică* (tiomerina) se găseşte în fiole de 1,4 sau 4,2 g compus organic, care trebuie diluate cu 10 sau respectiv 30 ml apă distilată; se ajunge astfel la 0,13 g mercaptomerin (43 mg Hg/ml).

— *Meraluridul* (mercuhidrina, miopercapil) conţine 0,13 g compus organic/ml (39 mg Hg); există şi supozitoare de meralurid, care au 0,6 g (0,19 mg Hg).

— *Clormerodrina* (mercuriluree; neohidrin; percapil) se găseşte în tablete de 18,3 mg (10 mg Hg).

— *Mercumatilina* (cumertilină) se găseşte în soluţie care conţine 0,123 g/ml (39 mg Hg), dar şi în tablete de 67 mg (20 mg Hg).

Scanned with OKEN Scanner

Dintre preparatele de mai sus, deşi mai multe se găsesc livrabile şi în tablete, numai cele amintite au eficacitate pe cale orală şi, în primul rînd, *clormerodrina*, care şi-a dovedit-o prin numeroase verificări. Se constată că majoritatea preparatelor conţin în jurul a 40 mg Hg/ml; posologia pe zi, pe cale parenterală, este obişnuit de aproximativ 80 mg (2 ml). Preparatul romînesc *Dimed* este o sare sodică de metoxi-mercuri-propil-ftalamidă, conţinînd 0,11 g compus organic/ml şi de asemenea 0,0075 g teofilină. Pentru clormerodrină, doza zilnică orală este de 1—4 tablete/zi. Ritmul de administrare a diureticelor mercuriale este variabil, în funcţie de cazul clinic şi practica personală. Theodorescu (1961) recomandă în general injecţii de 2 ml, la 5—7 zile interval, pentru obţinerea unei dezinfiltrări rapide, iar ulterior în funcţie de starea şi toleranţa bolnavului.

Calea de administrare a organomercurialelor. Calea de elecţie pentru administrarea diureticelor organomercuriale rămîne cea parenterală. Absorbţia lor este optimă pe această cale, după cum au dovedit-o lucrările lui Overman şi colab. (1950) şi cele ale lui Aikawa şi Pillrod (1958) efectuate cu Hg^{203}.

Prin administrarea intravenoasă a diureticelor mercuriale se obţin rapid concentraţii puternice. Există însă riscul insuficienţei cardiocirculatorii acute. Dacă injecţia nu a fost făcută strict intravenos pot apărea escare locale, iar după injecţii repetate, venele se pot tromboza. De aceea sînt de preferat *calea intramusculară* şi *calea subcutanată*. Riscul accidentelor grave este astfel mult mai mic. Acţiunea, chiar dacă nu este atît de promptă, în schimb este de mai lungă durată şi permite, în cele din urmă, să se obţină rezultate bune, comparabile cu cele de după administrarea intravenoasă. Este o regulă elementară aceea de a se evita injecţia subcutanată sau intramusculară în regiuni edematiate, fiindcă edemul jeneză resorbţia medicamentului de la locul injecţiei.

Calea orală este cea mai comodă, dar nu este sigură. Expune la incidente digestive. Procentul de stomatite este mai mare după această administrare. Absorbţia mercurialului este incompletă, inegală. Calea rectală expune la iritaţii locale foarte neplăcute iar după Aikawa şi Pillrod (1958), concentraţia sanguină atinsă este mult prea slabă pentru ca să aibă un efect diuretic bun.

Scanned with OKEN Scanner

SOARTA DIURETICELOR MERCURIALE ÎN ORGANISM

Organomercurialele dispar repede din circulație, mai ales după administrare intravenoasă. Scăderea concentrației lor plasmatice ar fi datorită, după Pitts (1958): 1) diluării lor în întregul compartiment vascular; 2) difuzării în țesuturi unde sînt în parte fixate; 3) excreției renale.

Eliminarea organomercurialelor este rapidă la om, aproape exclusiv pe cale renală. Diureticele mercuriale fiind în mai mare măsură fixate de proteinele plasmei, cantitatea care trece prin filtrul glomerular este mică. Cea mai mare parte va fi secretată la nivelul tubilor sub forma complexului cisteino-mercuric sau acetilcisteino-mercuric. Compușii anorganici, de pildă clorura de mercur, se elimină mai încet, probabil fiindcă nu sînt legați de proteine la nivelul plasmei; de asemenea, diureza se declanșează mai încet.

Rinichiul și în special cortexul renal leagă diureticele mercuriale mai intens decît oricare alt țesut. În cortexul renal apare cu această ocazie o vasoconstricție, proces care ar fi necesar pentru declanșarea diurezei, deoarece o vasodilatație a cortexului, produsă de pildă prin dibenzilină, ar reduce din efectul diuretic (Cafruny, 1957). Dimercaptopropanolul reduce această fixare în rinichi, dar în schimb sporește fixarea în alte țesuturi. Nu se știe de ce țesutul renal are o afinitate atît de mare pentru organomercuriale, cu atît mai mult cu cît nu există o strînsă legătură între această afinitate și acțiunea lor diuretică. Sînt unele preparate organomercuriale puternic concentrate în cortexul renal, dar care se elimină foarte încet și nu au acțiune diuretică; în schimb sînt suficiente cantități foarte mici din preparatele active, pentru ca acțiunea diuretică să se manifeste (Pitts, 1958).

ACȚIUNI SECUNDARE. ACCIDENTE ȘI INCIDENTE

Acțiuni secundare. Ca urmare a însuși efectului lor asupra eliminării de electroliți și apă, diureticele mercuriale produc tulburări hidroelectrolitice. Ele apar mai ușor după o administrare prea frecventă a diureticelor mercuriale și mai ales la bolnavii edematoși cu suferințe mai com-

plexe, deoarece în aceste cazuri organismul nu mai este capabil să compenseze dezechilibrul electrolitic produs. Nu trebuie uitat că toţi aceşti bonavi au o secreţie de aldosteron în exces, pe care acţiunea mercurialului nu o neutralizează, ci, dimpotrivă, o stimulează (Jahrmärker, 1959).

Diureza excesivă postmercurială produce : 1) alcaloză hipocloremică ; 2) hiponatremie ; 3) hipokaliemie. Tot ei i se poate imputa şi apariţia accidentelor tromboembolice.

1. *Alcaloza hipocloremică* este tulburarea electrolitică cea mai frecventă postmercurială, consecutivă pierderii mari de ioni de clor şi de ioni de hidrogen prin urină. Devine pronunţată cînd administrarea de diuretic mercurial este continuată intempestiv, deşi bolnavul nu mai răspunde prin diureză. De altfel, însăşi alcaloza hipocloremică face ca diureza să înceteze. Clorul scade în sînge, bicarbonatul creşte. Diureticul mercurial trebuie oprit. Se foloseşte clorura de amoniu sau alt potenţator al acţiunii mercurialelor, care de regulă corectează dezechilibrul în 2—3 zile, restabilind eficacitatea diureticului.

2. *Hiponatremia* este produsă de injecţiile repetate de mercuriale şi explică, de asemenea, lipsa de răspuns la diuretic. Sînt două sindroame care au comun scăderea marcată a concentraţiei sodiului în plasmă :

a) sindromul de hiponatremie propriu-zis, *low salt syndrome* sau sindromul depleţiei de sodiu ;

b) sindromul de hiponatremie prin diluţie sau sindromul hipotonic sau de hipoosmolaritate.

a) *Sindromul depleţiei de sodiu* apare după injecţii repetate, la intervale scurte, de diuretice mercuriale, urmate de diureză excesivă. Drept cauze favorizante trebuie notate : regimul sărac în sodiu, urmat strict şi mult timp, pierdere de sodiu prin toracenteze sau paracenteze repetate, diaree, transpiraţii abundente ; aceste condiţii foarte des se combină (Friedberg, 1956 ; 1959). Bolnavul devine apatic, abătut, astenic, inapetent, confuz, uneori chiar comatos. Are greţuri şi vărsături (agravante), crampe abdominale şi musculare. Bolnavul este deshidratat extracelular, suferă de sete. Volumul plasmatic diminuează, de unde fenomene mai mult sau mai puţin grave de insuficienţă cardiocirculatorie pînă la colaps.

Scanned with OKEN Scanner

Diureza se reduce mult, ureea creşte. În urma deshidratării se constată şi un grad de hemoconcentraţie.

Tratamentul necesită oprirea diureticului şi administrare de sare, dar cu prudenţă pentru a nu produce edem pulmonar acut. În multe cazuri ajung 3—6 g clorură de sodiu peroral. Cînd starea bolnavului solicită o intervenţie mai promptă se vor face perfuzii intravenoase cu clorură de sodiu 5%, 100—250 ml, optim sub controlul natremiei şi eliminărilor urinare de clorură de sodiu. Dacă bolnavul are acidoză se pot face perfuzii de bicarbonat de sodiu 1,4% sau de lactat de sodiu 1/6 molar (anion metabolizabil).

b) *Sindromul de hiponatremie prin diluţie.* Scăderea de sodiu nu se produce în acest sindrom prin pierderea acestui electrolit, ci prin retenţia exagerată de apă. Bolnavii aceştia nu se deshidratează, ci, dimpotrivă, edemele lor cresc, cu toată administrarea de mercuriale. Una din cauzele apariţiei acestui sindrom este supradigitalizarea (Friedberg, 1956) şi mai ales ingestia liberă de apă la o restricţie de sare, plus administrare de diuretice. Tratamentul cu clorură de sodiu, deşi recomandat de unii (Jahrmärker, 1959), este considerat de cei mai mulţi drept hazardat. Se recomandă: clorura de amoniu (Vorburger, 1960), eventual chiar intravenos, în soluţie 1% (10—15 g clorură de amoniu/zi), respectîndu-se atent contraindicaţiile hepatice; clorură de potasiu şi inhibitori ai acetazolamidei (Vorburger), ca şi preparate cortizonice (prednison).

3. *Hipokaliemia* postmercurială apare mai uşor la cirotici şi la cei care au păstrat mult timp şi corect o dietă fără sare, existînd în special în aceste cazuri un pronunţat hiperaldosteronism. Administrarea prealabilă de clorură de amoniu ar înlesni instalarea hipokaliemiei postmercuriale. Se ştie că la nivelul tubului distal, o parte din ionii de sodiu sînt reabsorbiţi, făcîndu-se un schimb cu ionii de potasiu. Aceasta este explicaţia hipokaliemiei întîlnite după diureze excesive postmercuriale. Se recomandă clorură de potasiu 2—3 g *per os*, dar şi administrarea a 1—2 g clorură de sodiu în perioada diurezei maxime poate preveni şi combate hipokaliemia.

Hipocalcemia postmercurială este excepţională.

Accidente şi incidente. Reacţiile toxice postmercuriale pot fi: a) imediate şi b) tardive.

Scanned with OKEN Scanner

a) *Reacțiile toxice imediate* apar la 1—8 ore după injecția intramusculară sau subcutanată, dar în numai cîteva minute și foarte dramatic după injecția intravenoasă. După administrare subcutanată sau intramusculară apar: astenie, adinamie, apatie, grețuri, dureri musculare, opresiune toracică, tremor, febră, transpirații. După administrare intravenoasă, bolnavul devine anxios, palid, acuză dureri de tip anginos, are vărsături. Apar aritmii (bloc atrio-ventricular, tahicardie ventriculară, chiar fibrilație ventriculară). Tensiunea arterială se prăbușește. Bolnavul poate muri în colaps.

Asemenea reacții toxice grave, imediate, sînt cu totul excepționale după prima injecție. De regulă, reacțiile grave apar după mai multe injecții și sînt precedate, la administrările anterioare, de reacțiile mai puțin severe enumerate, care servesc astfel drept semnale de alarmă (Vorburger, 1960). Tratamentul unor asemenea reacții se va face cu dimercaptopropanol 300—400 mg, la fiecare 4 ore, intramuscular (repetat de 4—6 ori).

S-a crezut în trecutul apropiat că diureticele mercuriale pot provoca, la cardiacii supuși tratamentului tonicardiac, o intoxicație digitalică prin mobilizarea apei din spațiile interstițiale și astfel liberarea glicozizilor digitalici din țesuturile în care erau fixați pînă atunci. Acest punct de vedere a fost infirmat, deoarece în lichidele de edem al bolnavilor supuși la terapia digitalică nu s-au pus în evidență glicozizi decît în rare cazuri și atunci în cantități mult prea mici pentru a antrena accidente. Accidentele postmercuriale care lasă să se bănuiască o intoxicație digitalică sînt datorite, pe de o parte, acțiunii cardiotoxice a preparatului, pe de alta, tulburărilor electrolitice (în primul rînd hipokaliemiei) (Lechat, 1959).

b) *Reacțiile toxice tardive* sînt expresia, fie a unei stări alergice la mercuriale, fie a unei retenții patologice de mercur în organism. Aceasta din urmă apare cînd funcția renală este deficientă sau cînd se supradozează preparatul mercurial. Vor apărea semnele intoxicației mercuriale.

Ca manifestări alergice postmercuriale se citează în literatură agranulocitoză, forme variate de exantem, tulburări gastro-intestinale și uneori crize astmatiforme.

Accidentele tromboembolice sînt determinate de hemoconcentrație și de aruncarea în circulație a unor mari cantități de tromboplastină (Jahrmärker, 1959; Theodorescu, 1961). Nu sînt frecvente, dar nici atît de rare cum crede Friedberg (1959) care afirmă că nu a avut niciodată accidente tromboembolice severe în îndelungata-i practică.

Scanned with OKEN Scanner

Cele aproximativ 30 de cazuri mortale postmercuriale, pe care Vorburger le-a găsit pînă în 1960 în întreaga literatură, au urmat totdeauna injecției intravenoase și s-au datorit nerespectării contraindicațiilor și a precauțiilor esențiale înainte de efectuarea terapiei cu mercuriale.

CONTRAINDICAȚII

Contraindicațiile principale ale administrării de diuretice mercuriale sînt considerate de Vorburger (1960) următoarele trei : a) glomerulonefrita acută și cronică ; b) sindromul nefrotic ; c) creșterea ureei sanguine peste 80 mg% sau a albuminuriei peste 2 g‰.

Pentru a nu scăpa din vedere una din suferințele de mai sus, se recomandă ca precauții fundamentale (Perrault și Barres, 1959) :

1. Efectuarea unui examen renal sumar înaintea fiecărei administrări de diuretic mercurial. Ori de cîte ori se pune în evidență o alterare organică a parenchimului renal, terapia cu mercuriale prezintă reale pericole. Ori de cîte ori, în cursul tratamentului, apar anomalii urinare și creșterea azotemiei, această terapeutică trebuie întreruptă. Uneori, unele anomalii discrete nu sînt datorite unei atingeri renale, ci insuficienței cardiace congestive și în acest caz diureticele nu sînt contraindicate, ba sînt chiar utile. Pentru a face o diferențiere simplă între aceste stări patologice, în clinică se folosesc de mult culoarea și densitatea urinară (Theodorescu, 1961). Cînd urina este colorată și are o densitate crescută (cel puțin 1 015) se poate considera funcția renală satisfăcătoare pentru administrarea diureticului, chiar în prezența unei albuminurii discrete (de stază).

2. Stabilirea susceptibilității individuale a bolnavului la fiecare diuretic mercurial este altă precauție fundamentală. Se începe de aceea cu doze mai mici. Se evită astfel atît fenomele toxice, cît și diureza excesivă. Uneori, reacțiile toxice care apar după un anume preparat nu însoțesc administrarea altuia.

3. Supravegherea clinică și biologică a bolnavului sub terapie cu diuretice mercuriale este obligatorie, pentru a se evita și corecta acțiunile secundare și accidentele.

Majoritatea autorilor nu mai recomandă astăzi diureticele mercuriale în terapia infantilă, în primul rînd în nefroza lipoidică, cea mai frecventă cauză a retenției de sare și de apă la copil (Chassagne, 1959).

Scanned with OKEN Scanner

INHIBITORII ANHIDRAZEI CARBONICE

Sulfamidele diuretice, inhibitoare ale anhidrazei carbonice, au deschis un capitol nou în terapia diuretică. Datorită lor au apărut noi metode de tratament într-o serie de afecțiuni și în același timp s-au realizat progrese importante în însăși înțelegerea mecanismelor intime care au loc la nivelul tubilor renali.

Anhidraza carbonică este o enzimă care conține zinc, deci o metalproteină, cu o greutate moleculară de 30 000. Studiile asupra anhidrazei carbonice, efectuate de Roughton și colab. (care au descoperit această enzimă în eritrocite, în anul 1932), precum și de Davenport și colab., au permis să se stabilească funcția și distribuirea enzimei. Faptul că enzima este puternic concentrată în rinichi a fost constatat de Davenport și Wilhelmi (1941). De asemenea, enzima a mai fost găsită în creier, în stomac etc. După cum se știe, anhidraza carbonică accelerează în ambele sensuri reacția :

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons CO_3H_2.$$

În ceea ce privește disocierea acidului carbonic ($CO_3H_2 \rightleftharpoons CO_3H^- + H^+$), aceasta se produce rapid, fără intervenție enzimatică.

În 1940, Mann și Keilin au arătat pentru prima oară că sulfanilamida blochează anhidraza carbonică. Southworth (1937) și Strauss observaseră mai înainte că sulfanilamida provoacă o eliminare urinară importantă de bicarbonat de sodiu și dă astfel naștere unei acidoze metabolice. De aici s-a născut ideea că anhidraza carbonică intervine în reabsorția tubulară a bicarbonatului (Höber),

Scanned with OKEN Scanner

iar în 1945, Pitts şi Alexander au arătat că această intervenţie are drept scop înlesnirea schimburilor de ioni din tubi, mai precis a schimbului de ioni de sodiu cu ioni de hidrogen, la nivelul tubului distal. Cercetările farmacolo-

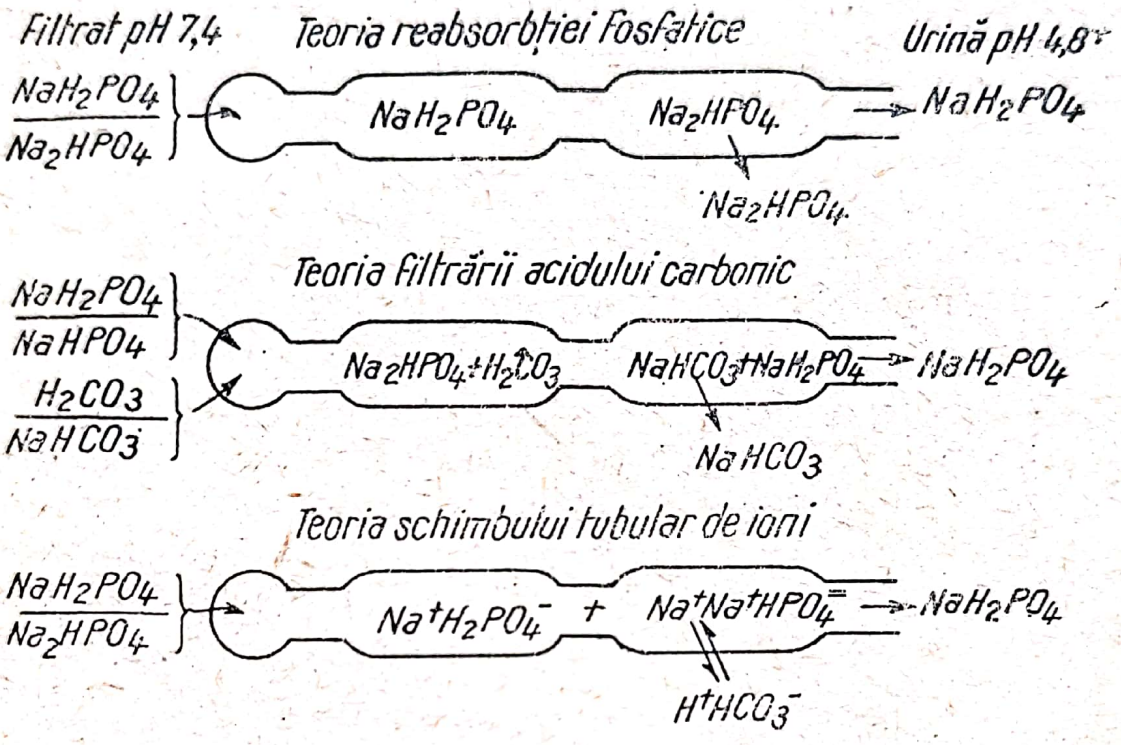


Fig. 5. — Teoriile acidifierii urinii (după Pitts).

gilor s-au îndreptat în direcţia sintetizării unor inhibitori cît mai puternici ai anhidrazei carbonice, pentru ca blocînd schimbul ionic să se obţină eliminare de sodiu şi apă. În 1950, Roblin şi Clapp au reuşit să prepare sulfonamide nesubstituite, cu puternică acţiune inhibitoare asupra anhidrazei carbonice şi mai puţin toxice decît sulfanilamida, iar Miller şi colab. (1950) le-au studiat proprietăţile.

Cunoştinţele despre anhidraza carbonică şi inhibitorii anhidrazei carbonice au permis lui Pitts şi Alexander (1945) să infirme, ca insuficiente, teoriile mai vechi privitoare la mecanismul de acidifiere a urinii. S-a dovedit că acidifierea urinii nu se poate efectua nici printr-o reabsorbţie preferenţială a fosfatului dibazic (Na_2HPO_4), în dauna fosfatului monobazic (NaH_2PO_4), nici prin reabsorbţia preferenţială a bicarbonatului de sodiu, ci numai prin schimb de ioni. Ionii de hidrogen care intră în schimb cu ionii de sodiu sînt furnizaţi de acidul carbonic ($CO_3^- + H^+$), iar acesta ia naştere prin reacţia $CO_2 + H_2O \longrightarrow CO_3H_2$, catalizată de anhidraza carbonică.

Astăzi se admite încă teoria lui Pitts şi Alexander (fig. 5). Mecanismul de acidifiere urinară se efectuează prin schimb de ioni (ioni de hidrogen pentru ioni de sodiu) şi prin amoniogeneză (C. C. Dimitriu şi Beroniade, 1963). În acest mecanism rolul anhidrazei carbonice este foarte important, aşa cum reiese din schema alăturată (după Gilman, 1958):

Anhidraza carbonică

Celula tubulară		Urina tubulară
$H_2O + CO_2$	$\rightleftharpoons$	$H^+ \cdot HCO_3^-$
$HCO_3^- \cdot H^+$	$\longleftrightarrow$	$Na^+ \cdot HCO_3^-$
$HCO_3^- \cdot Na^+$		$H^+ \cdot HCO_3$
$HCO_3^- \cdot H^+$	$\longleftrightarrow$	$Na^+ \cdot Na^+HPO_4^-$
$HCO_3^- \cdot Na^+$		$H^+ \cdot Na^+HPO_4^-$
$HCO_3^- \cdot H^+$	$\longleftrightarrow$	$Na^+ \cdot Cl^-$
$HCO_3^- \cdot Na^+$		$H^+ \cdot Cl^-$
NH_3	$\longrightarrow$	$NH_4^+ \cdot Cl^-$

Schimbul dintre H^+ şi Na^+ intervine astfel în reabsorbţia bicarbonatului, în acidifierea sistemelor tampon

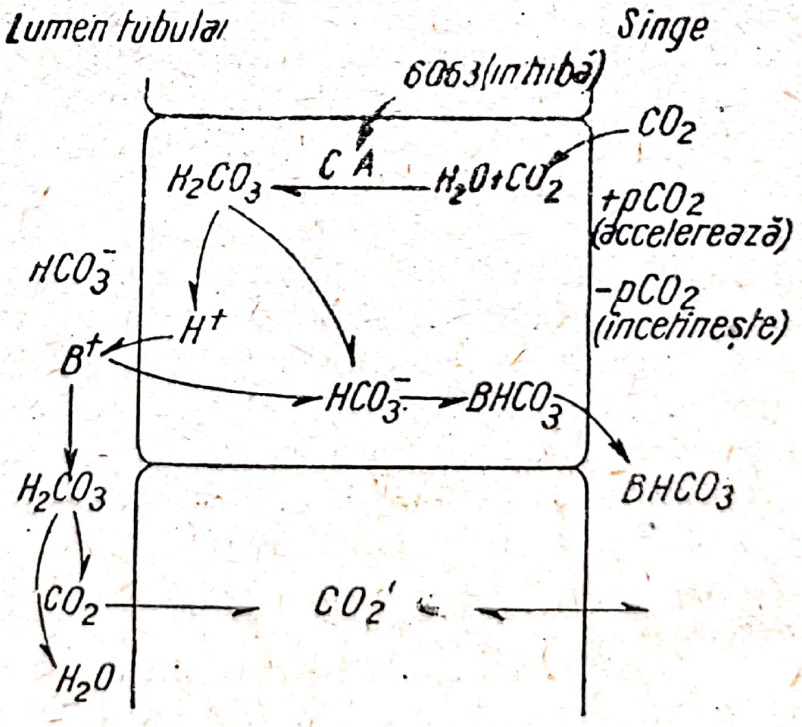


Fig. 6. — Schimbul de cationi în cursul reabsorbţiei de bicarbonat din tubul renal (după Pitts).

Scanned with OKEN Scanner

urinare. Reiese din schemă și rolul amoniogenezei, precum și legătura acesteia cu schimbul de ioni.

În figura 6 este reprezentat schematic, după Dorman, Sullivan și Pitts (1954), schimbul de cationi în cursul reabsorbției de bicarbonat din tubul renal.

În partea superioară a celulei renale tubulare desenate este înfățișată hidratarea bioxidului de carbon în acid carbonic, hidratare catalizată de anhidraza carbonică și inhibată de acetazolamidă. Din schemă mai reiese rolul pe care îl are presiunea parțială de bioxid de carbon (pCO_2) din sînge și din celulă pentru formarea acidului carbonic. Cantitatea de ioni de hidrogen din interiorul celulei va depinde astfel de pCO_2. Ionii de hidrogen pătrunzînd în lichidul tubular, în locul ionilor de sodiu vor forma acid carbonic cu ionul bicarbonic rămas. Disocierea acidului carbonic din tubi va fi înceată, deoarece aici lipsește enzima. Totuși se vor forma CO_2 și H_2O, iar CO_2 va difuza înapoi în sînge prin celula tubulară. În ceea ce privește ionul bicarbonic rămas în celulă, el se va lega cu sodiul pătruns în locul ionului de hidrogen, iar bicarbonatul de sodiu astfel format va trece din celulă în sînge (Pitts și Lotspeich, 1946).

Procesul este, în realitate, mai complex decît apare din aceste schematizări. Intervin cu rol important gradientele electrochimice și de concentrație. După cum se știe, procesul de schimb ionic nu are loc numai la nivelul tubului distal, ci în întregul nefron. Reabsorbția de bicarbonat se produce în cea mai mare parte la nivelul tubului proximal (4/5), așa cum reiese din reprezentarea „pompei ionice proximale" (fig. 3). Atît proximal, cît și distal, procesul primar și activ (care necesită cheltuială de energie) este reprezentat de transportul de sodiu. Influxul net de sodiu în organism trebuie să fie egal cu suma influxului de ioni clor și ioni bicarbonici. De aceea, acești ioni se scurg pasiv, de-a lungul gradientului electric (creat de transportul activ al ionului sodiu). Ca și pentru Cl^- și pentru HCO_3^- există același raport 1/21 între concentrația celulară și cea extracelulară. Ionii de hidrogen pot să difuzeze în lumenul tubului în mod pasiv (secreție pasivă) numai cînd pH-ul intracelular depășește 6,1; în acest caz, gradientul de concentrație întrece gradientul electric. Aici intervine rolul pCO_2 (din celulă și din fluidele organice) și al anhidrazei carbonice și anume pentru depășirea gradientului electric.

Într-adevăr, pH-ul de 6,1 reprezintă o concentrație intracelulară de ioni de hidrogen, de 21 de ori mai mare ca a plasmei sau a urinii tubulare. Acest raport de 1/21 se explică prin faptul că trec în lumenul tubular tot atîți ioni de hidrogen cîți ioni bicarbonici trec din celulă în fluidul peritubular.

Aceste schimburi, precum și intervenția anhidrazei carbonice nu sînt proprii numai tubului distal, cum s-a crezut la început, ci au loc în întregul nefron. Condiții de gradient electric și mai ales de pH fac însă ca schimbul de ioni de sodiu cu ionii de hidrogen să se desfășoare, conform celor de mai sus, în proporție mai mare la nivelul tubului distal. În plus, distal, există și o secreție activă de ioni de hidrogen, probabil prin mecanism activ competitiv cu secreția ionilor de potasiu. Este ceea ce Pitts (1958) a numit „pompa cuplată de sodiu și potasiu și hidrogen" (fig. 7). Se înțelege astfel de ce rolul anhidrazei carbonice este predominant distal și de ce acetazolamida va acționa în special la acest nivel.

Scanned with OKEN Scanner

De altfel, prin tehnica fluxului de urină întrerupt (*slop-flow*), Malvin și colab. (Sullivan, Wilde și Malvin, 1960) au arătat că punctul secreției potasiului și a hidrogenului se află foarte distal, poate chiar la nivelul tubului colector. În anumite circumstanțe, zona de secreție a hidrogenului este deplasabilă în sens proximal, de-a lungul nefronului, dar maximumul secreției de H^+ rămîne distal.

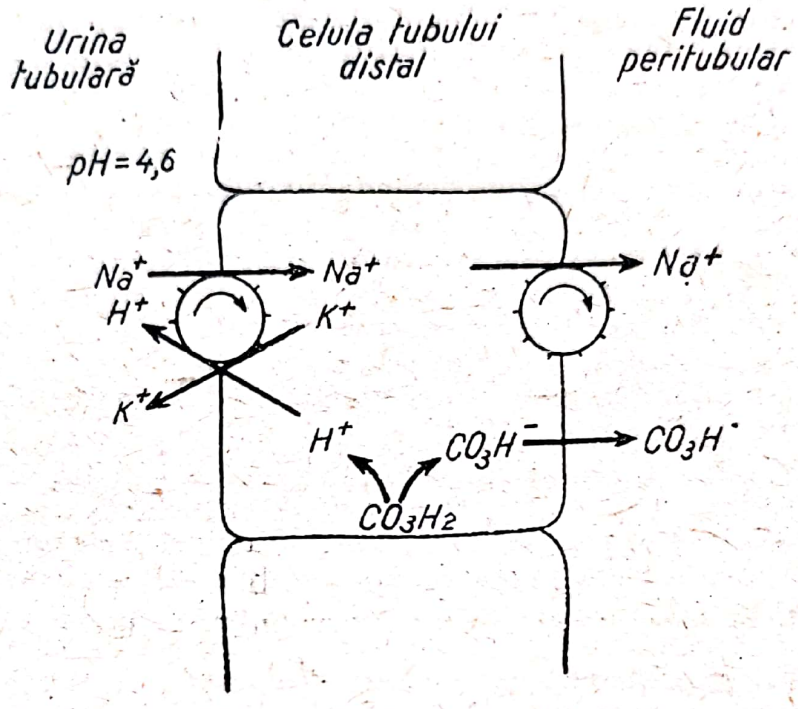


Fig. 7. — Modelul unei pompe ionice distale cuplate (de sodiu, de potasiu și de hidrogen) (după Dimitriu-Beroniade).

Tot distal, probabil tot la nivelul canalului colector, are loc și procesul de amoniogeneză. Aproximativ 2/3 din amoniac provin din glutamină (sub acțiunea glutaminazei), iar 1/3 din alți aminoacizi (prin intervenția aminoacid-oxidazelor). În tub, NH_3 trebuie să dea naștere la NH_4^+, necesar înlocuirii sodiului. Pentru geneza intratubulară a ionului de amoniu este obligatorie prezența în lumen a ionilor de hidrogen. În absența lor, amoniacul va retrodifuza din lumen în celule. Odată format, NH_4^+ (nedifuzibil) se va elimina prin urină. Apare astfel evidentă relația dintre procesul de amoniogeneză și mecanismul schimburilor ionice. De altfel, prin tehnica fluxului de urină întrerupt Sullivan și colab. (1960) au dovedit că secreția maximă de NH_3 coincide cu punctul secreției maxime de ioni de hidrogen și de potasiu.

Mecanismul de acidifiere a urinii, prin care rinichiul participă la menținerea echilibrului acido-bazic al organismului, poate fi astfel în întregime înfățișat în termeni de transport de ioni de hidrogen (Gilman, 1958). Cînd acest transport se va produce cu viteză maximă, reabsorbția de bicarbonat va fi completă, tampoanele urinare vor fi acidifiate maximal, iar mecanismul de amoniogeneză va acționa eficace. Ionul bicarbonic derivat din hidratarea

bioxidului de carbon se va reîntoarce în fluidul extracelular (peritubular) împreună cu cationul fixat (sodiu). Invers, reducerea vitezei de transport al ionilor de hidrogen va face ca reabsorbția de bicarbonat să fie incompletă, tampoanele urinare să nu fie acidifiate, iar amoniacul va dispărea din urină. Bicarbonatul de sodiu va fi mobilizat din fluidul extracelular și va fi excretat împreună cu apa.

Accelerarea transportului este sarcina anhidrazei carbonice, iar întîrzierea lui o produc inhibitorii acestei enzime.

STRUCTURĂ CHIMICĂ ȘI MECANISM DE ACȚIUNE

După ce Roblin și Clapp (1950) au sintetizat primele sulfonamide cu mare putere de a inhiba anhidraza carbonică, la scurt timp, Miller, Dessert și Roblin (1950) au descris proprietățile noilor medicamente descoperite. În 1954, Maren, Mayer și Wadsworth au demonstrat, la cîine, creșterea apreciabilă a diurezei în urma administrării acestor preparate.

Cercetări ulterioare au stabilit că toți compușii care posedă structura $R\text{-}SO_2\text{-}NH_2$ au, *in vitro*, proprietatea de a inhiba anhidraza carbonică. În schimb, structurile $R\text{-}SO_2NH\text{-}R'$ sau $R\text{-}SO_2N\text{-}R'_2$ s-au dovedit inactive. Roblin a imaginat în spațiu relațiile dintre centrul activ al enzimei și acidul carbonic, pe de o parte, și dintre același centru și $R\text{-}SO_2NH_2$, pe de altă parte, pentru a explica de ce inhibitorii anhidrazei carbonice trebuie să fie sulfamide cu un grup sulfanil nesubstituit. Proprietatea inhibitoare este distrusă de substituirile la nitrogenul nucleului sulfanilic. De aceea, dintre sulfamidele întrebuințate în mod obișnuit, numai sulfanilamida poate inhiba anhidraza carbonică.

Așa cum arată un cunoscut cercetător al problemei (Sprague, 1958), între puterea de inhibiție *in vitro* și cea *in vivo* există diferențe. *Benzotiazol-2-sulfonamida* (formula I) este cel mai activ inhibitor cunoscut *in vitro*, de 800 de ori mai puternic decît sulfanilamida, dar *in vivo* este rapid metabolizat într-o formă inactivă (mercapto-2-benzotiazol, eliminat în urină sub formă se glucuronat). Preparatul 2-acetilamino-1,3,4-tiadiazol-5-sulfonamida sau acetazolamida (formula II) este un inhibitor

Scanned with OKEN Scanner

al anhidrazei carbonice de 300 de ori mai puternic decît sulfanilamida şi care s-a impus în practică. Derivatul 6-etoxi (formula IV) al formulei I, deşi eficace la om şi rezistent la inactivare metabolică, are însă puternice

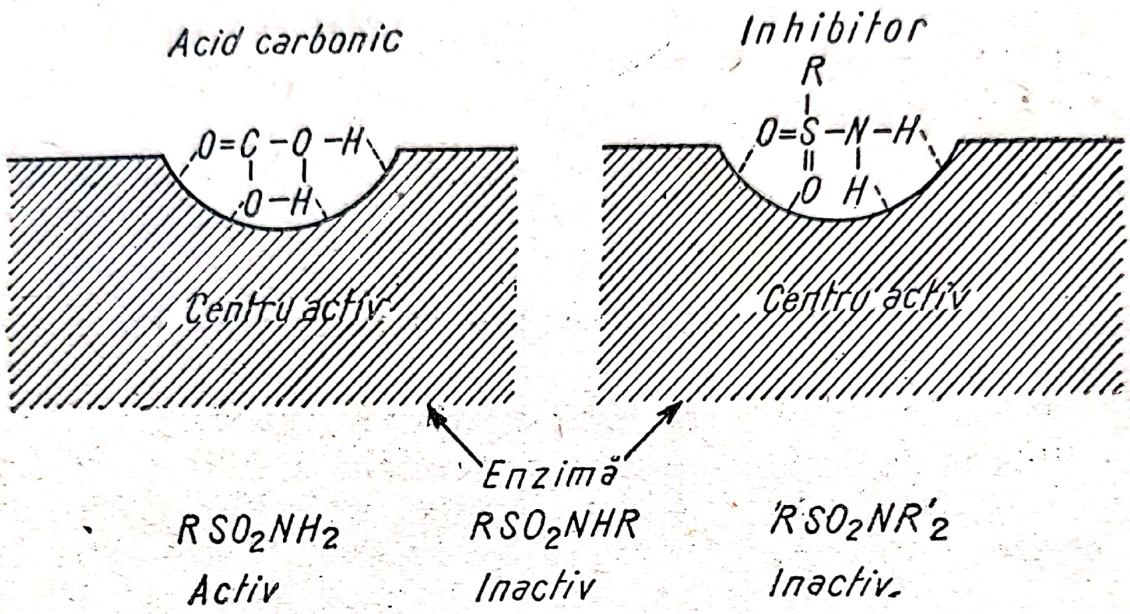


Fig. 8. — Relaţia dintre structura şi mecanismul de acţiune a inhibitorilor anhidrazei carbonice (după Sprague).

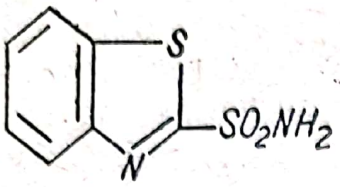
efecte secundare care-i limitează acţiunea. Un diuretic eficace este un homolog superior acilat al acetazolamidei — compusul butiril (formula III).

Dacă se substituie —H, $—SO_2$ sau $—NH_2$ prin grupări acilate sau alchilate, activitatea diminuează foarte mult *in vitro*. Totuşi, *in vivo*, unele sulfamide substituite la nitrogen se pot hidroliza uşor, liberînd *acetazolamida* (formula V). În seriile alchil, gradul de uşurinţă după care are loc clivajul se ordonează după cum urmează :

$$R = \text{izo} - C_3H_7 > CH_3 > t - C_4H_9.$$

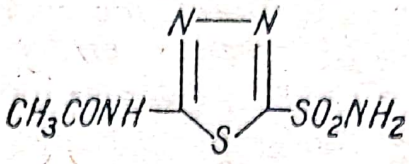
În seriile alil, derivaţii butiril pot fi clivaţi, dar derivaţii acetil sînt stabili (deci inactivi). În formulele VI şi VII, unul din cei doi centri acizi ai acetazolamidei înrudite este blocat de grupul metil. Aceşti acizi monobazici sînt *in vitro* inhibitori foarte activi ai enzimei. Dintre aceşti doi compuşi (izomeri), *metazolamida* (VII) este mai stabilă, pătrunde mai bine în sistemul nervos şi în ochi, avînd, după Gray şi colab. (1958), o acţiune anticonvulsivantă mai puternică decît acetazolamida.

Scanned with OKEN Scanner



I

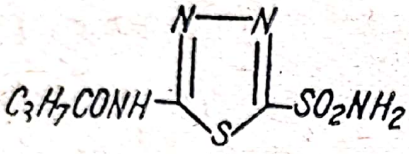
Sulfamido-2benzòtiazol



II

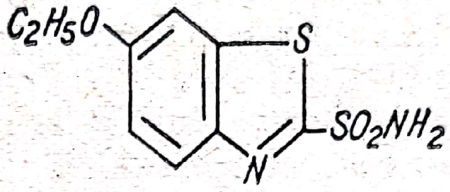
2-Acetilamino-1,3,4- tiadiazol-5-sulfon-amidà

(acetazolamida, diamox, ederen)



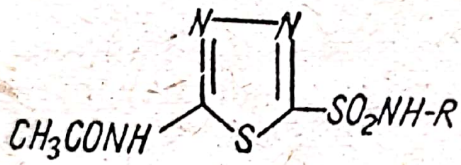
III

Butamida

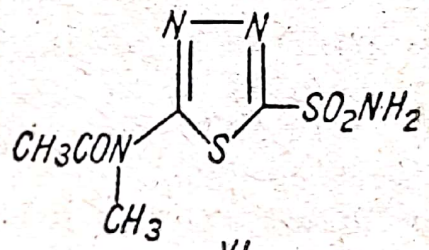


IV

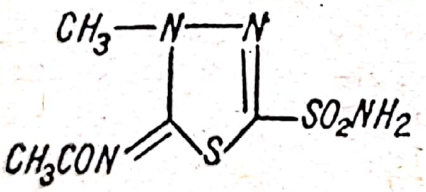
Etoxzolamida (Cardrase-U4191)



V

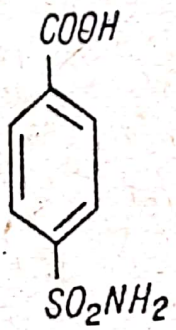


VI



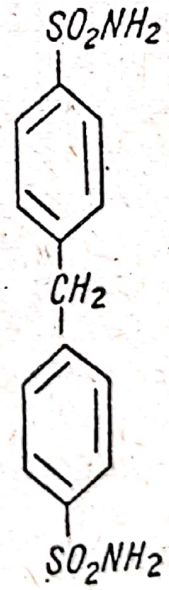
VII

Metazolamida



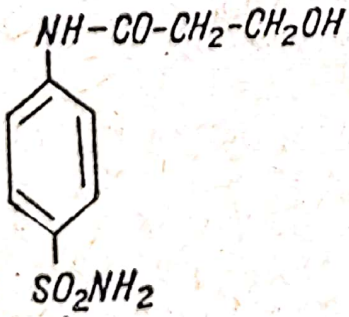
VIII

Dirnat



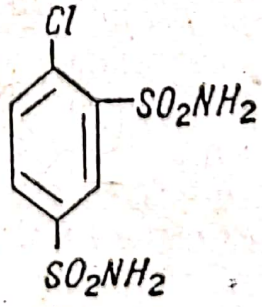
IX

Nirexon



X

W 1548



XI

Diclorfenamida

Sulfonamidele aromatice sînt diuretice foarte slabe, după Sprague (1958). Astfel *dirnat* deşi a fost studiat la om, a fost părăsit (formula VIII). *Nirexonul* sau difenilmetan-4,4′-disulfonamida (formula IX) a fost introdus în 1957 (Wirth, 1957), dovedindu-se *in vitro* mai activ decît acetazolamida. Hirschleifer a comunicat un derivat — *W*-1 548 sau p-sulfamil-hidroxietil-2-carbamilat (formulă probabilă X) — care se spera să fie un puternic diuretic; nu s-a impus însă. În sfîrşit, *diclorfenamida* (formula XI), împreună cu alte benzendisulfonamide reprezintă inhibitorii anhidrazei carbonice, care au servit drept punct de plecare lui Novello şi Sprague (1957) pentru descoperirea clorotiazidei.

MOD DE ACŢIUNE

După Ford şi colab., (1958), în urma administrării de acetazolamidă (preparat reprezentativ pentru întregul grup al inhibitorilor anhidrazei carbonice), se constată că efectul predominant este creşterea excreţiei de sodiu; de asemenea, aproape în aceeaşi proporţie, cresc eliminările de potasiu şi de bicarbonat. Acţiunea începe la 6 ore după administrare (peroralǎ) şi durează 6 — 12 ore. Ca urmare a acestor eliminări, volumul urinar sporit va avea un pH alcalin, amoniacul urinar va scădea. Creşterea volumului urinar va fi conformă legilor osmozei, deoarece acetazolamida nu modifică direct eliminarea de apă. De asemenea, acetazolamida nu poate influenţa secreţia de hormon antidiuretic hipofizar sau răspunsul renal la acest hormon. Hemodinamica renală nu este nici ea modificată.

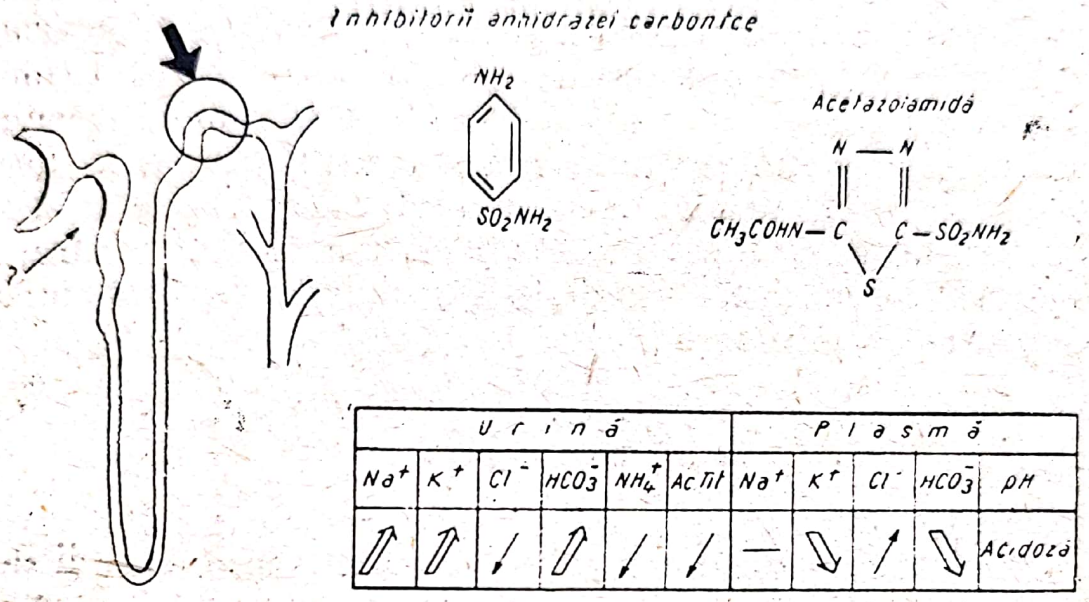
Eliminarea de fosfat nu este influenţată semnificativ. În ceea ce priveşte excreţia de clor, ea scade apreciabil în timpul eliminării maxime de bicarbonat. Revine însă treptat la normal, pe măsură ce eliminarea de bicarbonat se reduce.

În ser se va constata scăderea concentraţiei de sodiu, de bicarbonat şi de potasiu, şi o creştere a cloremiei. Aceste acţiuni ale acetazolamidei se desfăşoară în principal la nivelul tubului distal, acolo unde are loc secreţia maximă de ioni de hidrogen. Nu trebuie exclusă însă o acţiune parţială a acetazolamidei şi la nivelul tubului

Scanned with OKEN Scanner

proximal, deoarece anhidraza carbonică își manifestă și aici rolul catalitic ((Portwood și colab., 1959).

Proprietatea diuretică a acetazolamidei (ca și a celorlalți inhibitori ai anhidrazei carbonice) se epuizează rapid.



Urină						Plasmă				
Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	NH_4^+	Acid	Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	pH
⇑	⇑	↓	⇑	↓	↓	—	⇓	↑	⇓	Acidoză

Fig. 9. — Inhibitorii anhidrazei carbonice: structura chimică a acetazolamidei, sediul probabil de acțiune și influențele asupra eliminărilor urinare și asupra echilibrului plasmatic al electroliților (după Lacroix-Leusen).

Acetazolamida are proprietatea de a-și *autolimita* acțiunea. Această autolimitare se instalează din a 2-a — a 3-a zi de tratament și este de obicei completă în ziua a 4-a. Mărirea dozei nu contribuie la creșterea eficacității, ci poate produce doar acțiuni secundare (apatie, parestezii, somnolență, stări confuzionale, hipokaliemie marcată).

Motivele acestei autolimitări sînt *acidoza hiperclorемică* și epuizarea stocului de bicarbonat din organism. Acidoza produsă prin inhalare de bioxid de carbon sau clorură de amoniu va avea același efect neutralizant asupra diurezei postacetazolamidice. Deși nu se mai produce diureză și eliminarea de sodiu a încetat, totuși, acetazolamida continuă să inhibeze activitatea anhidrazei carbonice, dovadă pierderea urinară de potasiu care se prelungește. Acțiunea acidozei se explică prin creșterea tensiunii parțiale a bioxidului de carbon din celulele renale (pCO_2). Astfel, reacția de hidratare a CO_2 în CO_3H_2 se poate produce și fără ajutorul catalitic al anhidrazei carbonice. Suficient de mulți ioni de hidrogen pot fi furnizați

pentru mecanismele de schimb prin această hidratare necatalitică (Maren, 1956).

Foarte important pentru a explica reacția de autolimitare este faptul că reabsorbția și eliminarea de bicarbonat variază în funcție de concentrația bicarbonatului din plasmă. Cînd aceasta va fi mult scăzută, tot bicarbonatul filtrat prin glomeruli va fi reabsorbit la nivelul tubilor. De aceea, o dată cu scăderea bicarbonatului în plasmă, în urma acțiunii acetazolamidei, reabsorbția tubulară va fi totală. Astfel, activitatea de eliminare a bicarbonatului încetează, pricină foarte importantă a autolimitării acțiunii inhibitorilor anhidrazei carbonice. O dovadă că scăderea bicarbonatului din organism intervine în sistarea acțiunii diuretice a acetazolamidei este reluarea diurezei în urma administrării de bicarbonat de potasiu.

Aceste procese care duc la *autolimitare* nu înseamnă totodată că organismul poate să-și echilibreze constantele dacă acetazolamida nu se întrerupe. Acțiunea unei doze de 250 mg de acetazolamidă începe la 6 ore și durează 6 — 12 ore. Deci, abia după aproximativ 18 ore încetează inhibarea anhidrazei carbonice și poate începe reechilibrarea. Dar, cum pentru a avea un răspuns diuretic eficace se administrează minimum 500 mg acetazolamidă, de obicei în două prize zilnice, reechilibrarea nu se poate produce atît timp cît durează tratamentul. De aceea, în terapie, administrarea de acetazolamidă se face intermitent.

Creșterea potasiuriei și scăderea potasemiei sînt foarte accentuate în terapia cu acetazolamidă. Aceasta se datorește în primul rînd mecanismului de secreție activă a ionului de potasiu, care în mod normal se desfășoară în competiție cu secreția activă a ionului de hidrogen (vezi pompa cuplată). Absența competitorului (ionul de hidrogen) va spori mult secreția de potasiu. O altă cauză constă în existența hiperaldosteronismului prezent la majoritatea bolnavilor edematoși. Acțiunea de retenție de sare pe care o are aldosteronul determină de altfel pierderea marcată de potasiu după majoritatea diureticelor (Wilson, 1963). Numai sub diureticele mercuriale pierderea de potasiu este relativ mai mică, deoarece ele par să exercite un efect depresiv asupra secreției active de potasiu. Concentrația plasmatică de potasiu are importanță în reabsorbția de bicarbonat (Pitts, 1959). Cînd concentrația potasiului

Scanned with OKEN Scanner

este normală (în jurul a 4,5 mEq/l), se reabsorb 2,5 mEq de bicarbonat pentru fiecare 10 ml de filtrat glomerular. Scăderea potasemiei creşte reabsorbţia de bicarbonat şi, invers, hiperpotasemia măreşte eliminarea de bicarbonat. Astfel hipopotasemia postacetazolamidică creşte reabsorbţia de bicarbonat şi scade eliminarea lui urinară, contribuind în autolimitarea acţiunii diuretice.

Aceasta se explică prin acelaşi mecanism competitiv (presupus) între secreţia activă a ionilor de potasiu şi a ionilor de hidrogen. Hiperpotasemia va însemna ioni de potasiu în exces la nivelul „pompei cuplate", deci o eliminare mai mare de potasiu şi mai mică de ioni de hidrogen. Ionii de hidrogen, neputîndu-se elimina în tubi, ionul bicarbonic la rîndul lui nu va ieşi din celulă şi astfel reabsorbţia de bicarbonat va fi stînjenită. Mecanismul competitiv al secreţiei de potasiu şi de hidrogen explică astfel nu numai pierderea de potasiu prin urină în urma inhibiţiei anhidrazei carbonice, ci şi invers, influenţarea reabsorbţiei de bicarbonat prin variaţii cantitative ale potasemiei.

Dintre ceilalţi inhibitori ai anhidrazei carbonice, după Lechat (1959), acţiunea *etoxzolamidei* (Cardrase) nu pare să se diferenţieze cu mult de cea a acetazolamidei. *Nirexon*-ul, de asemenea, are efecte asemănătoare, deşi eficacitatea lui este mai mică. În schimb, *diclorfenamida* se diferenţiază net de ceilalţi inhibitori ai anhidrazei carbonice, deoarece creşte în plus eliminarea urinară de clor, apropiindu-se astfel de clorotiazidă. Acidoza metabolică produsă este mult mai mică, iar eficacitatea se menţine mai îndelungat, fenomenul de autolimitare apărînd mai greu. După Rochelle şi colab. (1958), diclorfenamida ar fi de două ori mai eficace decît acetazolamida.

POSOLOGIE. CALE DE ADMINISTRARE

Calea de administrare este orală, ceea ce reprezintă marele avantaj al acestui preparat. Pentru momentul apariţiei lui, eficacitatea pe cale orală a stîrnit entuziasm. Este uşor de manipulat, nu interesează decît rinichiul şi prea puţin sau de loc alte organe care conţin anhidrază carbonică. Nu se acumulează în organism. Toxicitatea acetazolamidei este foarte slabă, doza toxică fiind de 100 de ori doza terapeutică.

Scanned with OKEN Scanner

Dozele de acetazolamidă care s-au impus sînt de 250 — 1 000 mg/zi. Din pricina autolimitării, după 3 — 5 zile de tratament sînt necesare 1 — 4 zile de interval liber. Potenţarea acetazolamidei se poate obţine cu citrat sau bicarbonat de potasiu 150 — 400 mEq/zi (Falbriard şi Müller, 1956), combătînd în acelaşi timp şi hipokaliemia.

Preparatul romînesc de acetazolamidă, *Ederen*, produs al Fabricii de medicamente „Tableta", conţine 250 mg/tabletă.

Soarta acetazolamidei în organism. Absorbţia de acetazolamidă la nivelul tubului digestiv este relativ rapidă. Astfel, după administrarea pe cale orală, nivelul maxim plasmatic este atins în cîteva ore. În mai puţin de 24 de ore este eliminată 60 — 80% din cantitatea ingerată. Eliminarea este cea urinară, în formă nealterată (Lechat, 1959).

ACCIDENTE. INCIDENTE

Inhibitorii anhidrazei carbonice produc *acidoză hipercloremică* şi *hipopotasemie.* Aceasta din urmă poate fi pronunţată şi să aibă consecinţe serioase asupra activităţii cardiace, mai ales dacă se administrează concomitent şi digitală. Pentru acest motiv se recomandă un regim care să conţină suficient potasiu (bogat în vegetale) şi la nevoie, substituirea cu bicarbonat sau citrat de potasiu, sau 2 — 4 g clorură de potasiu/zi.

Folosirea îndelungată poate da naştere la *nefrocalcinoză*, prin acidifierea puternică a urinii şi eliminarea de calciu (Panaitescu, 1963); poate că în acelaşi timp, acetazolamida inhibează şi eliminarea de citraţi (Perrault şi Barres, 1959). Mai rar, şi de obicei în doze mari, dă naştere la incidente digestive (inapetenţă, greaţă). Fiind o sulfamidă, poate produce reacţii alergice, dintre care cele mai severe sînt cele hematologice, din fericire rare (agranulocitoză).

Acetazolamida este strict contraindicată la cirotici, unde poate da naştere la encefalopatie portală prin eliminarea marcată de potasiu şi scăderea eliminării de amoniac la nivelul tubilor (Vorburger, 1960). Riscul comei hepatice este cel mai grav accident pe care-l poate produce acetazolamida.

Scanned with OKEN Scanner

SITUAȚIA ACTUALĂ A ACETAZOLAMIDEI ÎN TERAPIA DIURETICĂ

Acetazolamida, ca și ceilalți inhibitori ai anhidrazei carbonice, a servit mai ales ca o etapă intermediară între diureticele mercuriale și diureticele benzotiazidice. Odată ce acestea din urmă au fost descoperite, inhibitorii anhidrazei carbonice au început să fie folosiți din ce în ce mai puțin, fiindcă aveau dezavantaje : pierderea marcată de potasiu, puternica acidoză hipercloremică, riscul declanșării comei hepatice și mai ales pentru că își autolimitează acțiunea.

Astăzi, acetazolamida și ceilalți inhibitori ai anhidrazei carbonice au mai rămas cu unele indicații limitate :

— Acetazolamida este eficace în *potențarea diureticelor mercuriale* sau în tratament alternant cu diureticele mercuriale. Cum acestea din urmă produc alcaloză hipocloremică, iar acetazolamida produce acidoză hipercloremică, s-a născut ideea potențării mercurialelor prin acetazolamidă sau a folosirii lor alternative la bolnavii edematoși : 4 zile zilnic cîte 250 mg acetazolamidă, a 4-a zi se injectează diureticul mercurial (Vorburger, 1960).

— În *neurologie* s-a constat că acetazolamida are o acțiune anticonvulsivantă. De altfel, dozele mari produc somnolență sau discretă stare confuzională, tocmai prin acțiunea preparatului asupra sistemului nervos central. De aici, întrebuințarea ei în epilepsie. S-a discutat dacă acțiunea ei se datorește inhibiției anhidrazei carbonice prezente în sistemul nervos central sau acidozei metabolice pe care o provoacă. S-a ajuns la concluzia că este vorba de o inhibiție a anhidrazei carbonice. Metazolamida amintită ar fi mai activă decît acetazolamida, deoarece ar pătrunde mai ușor în sistemul nervos central.

— În *oftalmologie*, acetazolamida (și mai bine metazolamida) este recomandată în cazuri de glaucom, deoarece reduce presiunea intraoculară. Mecanismul de acțiune este încă discutat (Campbell, 1961) ; după unii autori, scăderea presiunii intraoculare ar fi datorită acidozei ; după alții, dereglărilor osmotice dintre sînge și umoarea apoasă ; în sfîrșit, după Cole (1960), ar fi datorită faptului că inhibitorii anhidrazei carbonice ar împiedica transportul activ de sodiu din sînge spre umoarea apoasă prin intervenție directă asupra mecanismelor care au loc la nivelul corpului ciliar.

Scanned with OKEN Scanner

— În *oto-rino-laringologie*, acetazolamida ca și metazolamida sînt mai eficace decît diureticele benzotiazidice pentru tratamentul vertijului.

— În *insuficiența respiratorie cronică*, produsă de scleroză sau emfizem pulmonar, s-a considerat că acetazolamida (ca și ceilalți inhibitori ai anhidrazei carbonice) ar avea nu numai o acțiune diuretică mai pronunțată, ci chiar proprietatea de a scădea cantitatea de bioxid de carbon din sîngele arterial, mărind saturația hemoglobinei în oxigen (Nadell, 1953).

Se știe că pH-ul plasmatic este determinat de raportul dintre concentrația plasmatică a bioxidului de carbon dizolvat și ionii de bicarbonat, conform ecuației :

$$\frac{H^+}{k} = \frac{CO_2}{HCO_3^-}$$ (k fiind o constantă de echilibru)

În insuficiența respiratorie cronică apare o acumulare de bioxid de carbon, ceea ce determină o creștere a pH-ului. Acidoza respiratorie tinde să fie micșorată în parte de creșterea concomitentă a concentrației de bicarbonat plasmatic.

Creșterea bicarbonatului plasmatic înseamnă că o cantitate mai mare de bicarbonat va trece prin filtrul glomerular. În același timp, pCO_2 fiind crescut, există în cantitate suficientă ioni de hidrogen, pentru schimb la nivelul tubilor, ceea ce va însemna — procentual — o mai mare reabsorbție de bicarbonat.

Prin administrare de acetazolamidă se urmărește scăderea reabsorbției crescute de bicarbonat la nivelul tubilor renali. Rămînînd bioxidul de carbon în exces, ventilația pulmonară va crește, fenomen totdeauna întîlnit la normal, consecutiv căruia pCO_2 se reduce în sîngele arterial. S-a urmărit ca și la bolnavii cu insuficiență respiratorie cronică să se mărească astfel ventilația pulmonară și să se obțină o eliminare crescută de bioxid de carbon (Lupu și colab., 1960; Ourědnik și Daum, 1960).

Acest tratament nu a justificat însă speranțele pe care Nadell și le-a pus în el. Nu au dat în întregime satisfacție nici acetazolamida, nici diclorfenamida (Sadoul și colab., 1962). Cantitatea mare de bicarbonat filtrată la nivelul glomerulilor permite cu adevărat, pentru 3—4 zile, să se obțină o acțiune diuretică satisfăcătoare. În schimb există un risc suplimentar de acidoză, care nu este totdeauna compensat de scăderea cores-

Scanned with OKEN Scanner

punzătoare a pCO_2 arterial (Platts şi Hanley, 1956). Hipercapnia cronică a acestor bolnavi explică variaţii în sensibilitatea centrului respirator, de la un bolnav la altul, răspunsul la inhibitorii anhidrazei carbonice nefiind uniform şi deci riscant (Lupu şi colab., 1960; Dimitriu, 1962). De aceea, cînd acest tratament este totuşi încercat, se impune multă prudenţă şi anume administrarea preparatelor în doze mici.

Scanned with OKEN Scanner

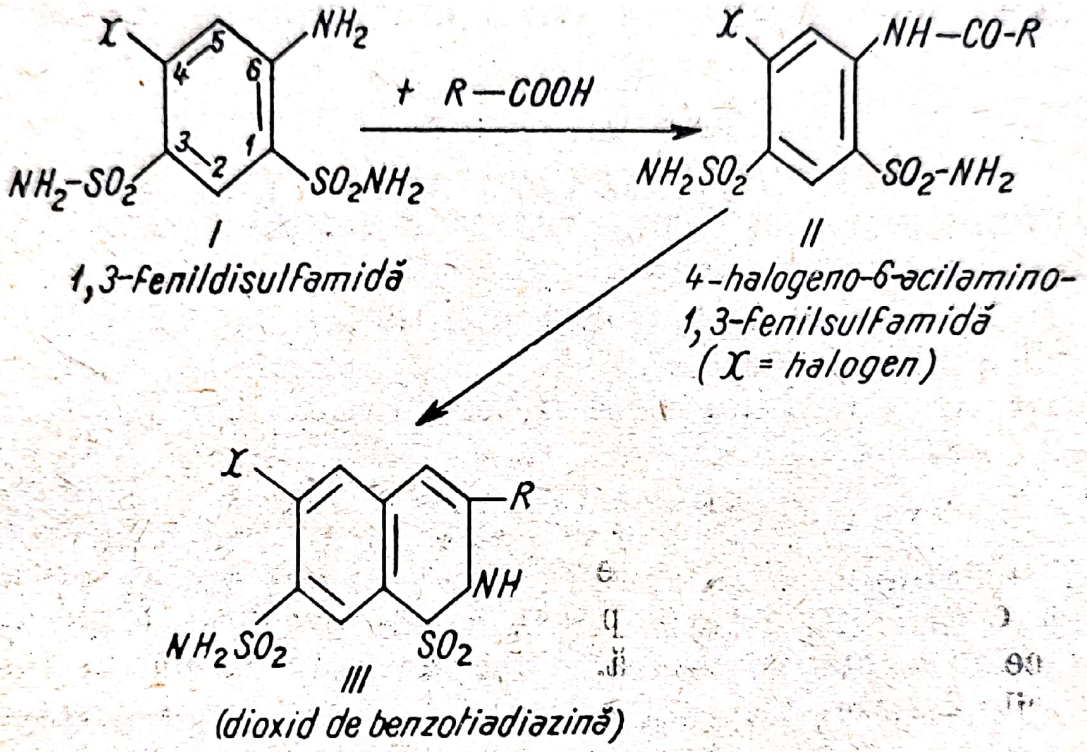
DERIVAȚII BENZOTIADIAZINEI

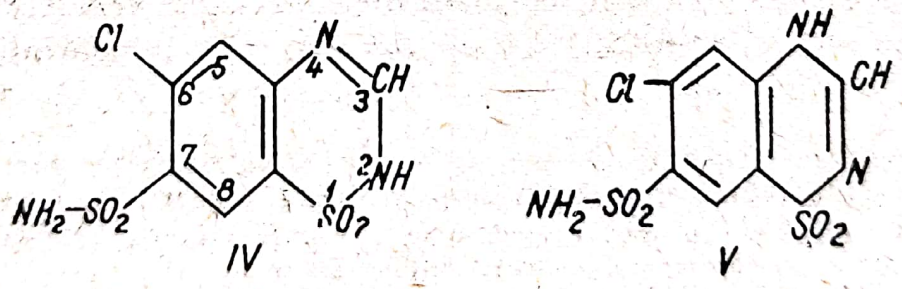
1. CLOROTIAZIDA

Clorotiazida a fost descoperită în 1957 de Novello şi Sprague, în urma unor eforturi continue depuse de două largi echipe de cercetători (chimiştii, conduşi de Sprague şi farmacologii, conduşi de Beyer) şi îndreptate conştient spre descoperirea unor preparate cu acțiune diuretică din ce în ce mai puternică. S-a ajuns astfel la clorotiazidă (diuril, saluric, clotrid), complet diferită de preparatele cunoscute pînă atunci, cu structură sulfamidică, dar apropiată ca mod de acțiune mai mult de diureticele mercuriale. Clorotiazida a deschis în terapeutică capitolul „salureticelor". Pentru prima oară s-a văzut posibilitatea apropierii de diureticul ideal (Lacroix şi Leusen, 1962), diuretic care — după Bayliss şi colab. (1958) — trebuie să aibă următoarele proprietăți: 1) să fie eficace pe cale orală; 2) să fie cel puțin tot atît de potent ca diureticele curent folosite (respectiv diureticele mercuriale); 3) să producă eliminare urinară de sodiu, clor şi apă, în asemenea proporții, încît echilibrul acestora să nu fie tulburat în fluidul extracelular şi deci 4) să nu producă nici un dezechilibru electrolitic; 5) să acționeze rapid, determinînd un răspuns prompt, dar fără ca ulterior să apară stare refractară, astfel ca, atunci cînd este necesar, să poată fi administrat continuu şi 6) să nu aibă efecte toxice.

Scanned with OKEN Scanner

Aşa cum relatează Sprague (1958), studiindu-se proprietăţile diuretice ale sulfamidelor aromatice, s-a descoperit marea activitate a derivaţilor 1,3- fenildisulfamidei substituiţi pe nucleu printr-un grup halogen şi un grup amino (formula I). Dacă la această 4-halogeno-





6-amino-1,3-fenilsulfamidă se acilează grupul $-NH_2$, se obţine un preparat a cărui activitate este cu atît mai mare cu cît radicalul *R* al lanţului acilat este mai lung (formula a II-a). Dacă se formează un ciclu între grupul sulfamidic şi restul acilamino, cu eliminare de apă, se ajunge la dioxizi de benzotiadiazină (formula a III-a). Dacă agentul de acilare este acidul formic, derivatul formilamino co-

respunzător se ciclizează imediat, ca în exemplul luat. Cînd halogenul substituit este clorul, apare 1,1-dioxid de 6-cloro-7-sulfamido-1,2,4-benzotiadiazina sau clorotiazida (formula a IV-a).

Formula a IV-a este cea mai întîlnită astăzi. Dar la început, Sprague (1958) şi Beyer (1958) nu erau siguri dacă legătura dublă se află în poziţia 3 — 4 (ca mai sus) sau în poziţia 2, ca în formula a V-a, sub care a fost întîlnită de asemenea în unele din primele lucrări.

MOD DE ACŢIUNE

Clorotiazida, ca şi majoritatea derivaţilor benzotiadiazinei, are drept acţiuni principale :

1. Eliminarea de ioni de sodiu, de potasiu şi de clor, prin inhibiţia reabsorbţiei lor, precum şi de apă, conform legilor osmozei. Eliminarea de sodiu şi de clor este de obicei echivalentă. Totuşi, după administrare mai îndelungată şi în caz de scădere a rezervelor organismului de sodiu, cantitatea de clor poate depăşi cantitatea de sodiu eliminată, excesul fiind legat de alţi cationi (şi în primul rînd de potasiu). Prin aceasta, clorotiazida se apropie de diureticele organomercuriale.

2. Clorotiazida este eficace atît în acidoză, cît şi în alcaloză, menţinîndu-şi acţiunea şi în timpul unei administrări de lungă durată. Experienţe efectuate la cîine, încă din 1958, au arătat că eliminarea clorurilor creşte de 26 de ori, a sodiului de 35 de ori şi a potasiului de 3,8 ori.

Dăm cîteva concluzii la care a ajuns Beyer în experienţe pe cîine :

a) la cîinii supuşi unui regim sărac în sare şi cărora li se administra clorotiazidă zilnic s-a observat continuarea diurezei cloruro-sodice, fără apariţia unei stări refractare la acest medicament ;

b) la cîinii în stare de acidoză (produsă prin clorură de amoniu) s-a observat, în urma clorotiazidei, o creştere a eliminării de sodiu mai mare decît cea de clor, pH-ul urinar diminuînd (în acest caz eliminarea urinară de bicarbonat nu creştea) ;

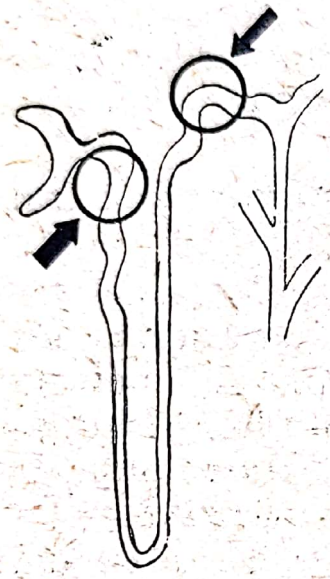
c) la cîinii cărora li se administrau doze mari de clorură de sodiu s-a observat, sub clorotiazidă, o mărire a eliminării urinare de sodiu şi de clor ; eliminarea urinară de potasiu era în schimb foarte puţin crescută, iar cea de bicarbonat (şi deci şi pH-ul urinar) la fel ca înaintea administrării medicamentului ;

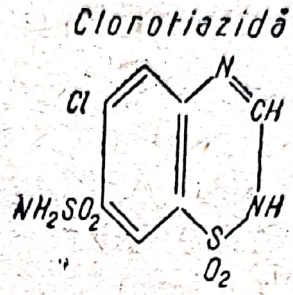
d) la cîinii în stare de alcaloză prin administrare de bicarbonat de sodiu, clorotiazida creşte puternic cantitatea absolută de sodiu eliminat urinar, deşi reducerea procentuală a reabsorbţiei de sodiu filtrat nu este mai mare

Scanned with OKEN Scanner

ca în experiența precedentă. Concomitent crește eliminarea de clor și de bicarbonat (aceasta din urmă reprezentînd 2/3 din principalii anioni eliminați urinar). Eliminarea de amoniac scade și aciditatea titrabilă a urinii diminuează.

Această dualitate în eficacitatea clorotiazidei (atît în acidoză, cît și în alcaloză) nu a mai fost întîlnită la nici unul din diureticele puternice cunoscute pînă la descope-





Urină						Plasmă				
Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	NH_4^+	Ac Titr	Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	pH
▯	↑	▯	↑	↑	↑	↓	▯	↓	↑	(Alcaloză)

Fig. 10. — *Clorotiazida*: structura chimică, sediul probabil de acțiune și influențele asupra eliminărilor urinare și asupra echilibrului plasmatic al electroliților (după Lacroix-Leusen).

rirea ei (ci numai la diureticele xantinice). Dimpotrivă, acțiunea inhibitorilor anhidrazei carbonice încetează în acidoză, iar aceea a diureticelor mercuriale încetează în alcaloză. Clorotiazida însă ușurează homeostazia în fiecare caz în parte, deoarece elimină în primul rînd anionul preponderent — clorul sau bicarbonatul.

3. Clorotiazida conține grupul $-SO_2NH_2$, avînd acțiune inhibitoare asupra anhidrazei carbonice, dar — în comparație cu acetazolamida — este un inhibitor de 25 de ori mai slab.

4. Clorotiazida produce potasiurie, mai mare cînd doza este crescută și medicamentul este administrat la bolnavi în carență de sodiu, la hepatici, fiind în raport cu intensitatea hiperaldosteronismului. Pierderea urinară de potasiu se explică: a) prin inhibiția reabsorbției de potasiu la nivelul tubului proximal (în mod normal totală) și b) prin stimularea secreției active de potasiu la nivelul tubului distal. Eliminarea de bicarbonat nu este pronunțată, spre deosebire de acetazolamidă.

Scanned with OKEN Scanner

5. Clorotiazida are acțiune hipotensivă (Spühler și Pupato, 1958), fie administrată izolat, fie mai ales în asociere cu ganglioblocantele și rezerpina a căror acțiune o potențează.

Clorotiazida nu are alte efecte asupra circulației și nu modifică hemodinamica renală. Nu produce vasoconstricția corticalei renale, așa cum se întîmplă după diureticele mercuriale. Scăderea filtratului glomerular postclorotiazidică este inconstantă și cert secundară, în urma diminuării volumului plasmatic (Heinemann și colab., 1959).

Clorotiazida, spre deosebire de acetazolamidă, nu posedă efecte anticonvulsivante.

Acțiunea unora din substanțele hormonale care rețin sodiu (acetatul de dezoxicorticosteron, cortizonul, aldosteronul) este neutralizată, dar excreția de potasiu produsă de steroizi este exagerată și mai mult de clorotiazidă. Acest diuretic nu are proprietatea de a inhiba în ansamblu efectele nefrotrope ale corticosteroizilor.

Efectele hormonului antidiuretic sînt de asemenea neutralizate de clorotiazidă, dar în diabetul insipid (atît cîștigat, cît și nefrogen), clorotiazida are acțiune antidiuretică (Crawford și Kennedy, 1959).

Deși ca formulă este o sulfamidă, clorotiazida nu are nici o acțiune bacteriostatică. Nu are proprietăți hipoglicemiante, ci dimpotrivă crește glicemia.

MECANISM DE ACȚIUNE

Mecanismul de acțiune nu este încă definitiv precizat. Efectele clorotiazidei au asemănări cu cele produse de diureticele mercuriale și, într-o oarecare măsură, cu cele produse de inhibitorii anhidrazei carbonice. Acțiunea renală este directă, așa cum au dovedit-o experiențele cu clorotiazidă marcată cu C^{14} la C_3.

Ca și diureticele mercuriale, clorotiazida produce o eliminare de ioni de sodiu și de clor. Dacă se administrează împreună cu clorotiazidă și mercuriluree, în doze de eficacitate maximă, se constată, în cazul unei filtrări glomerulare suficiente că, răspunsul total este mai mare decît pentru fiecare din ele în parte (în aceleași doze). S-a crezut, la început, că aceasta ar fi o dovadă a unui sediu

Scanned with OKEN Scanner

diferit de acțiune : mercurialele ar acționa la nivelul tubilor proximali, clorotiazida la nivelul celor distali. Această explicație nu s-a dovedit corectă, prin analiza fluxului de urină întrerupt constatîndu-se că ambele au acțiune la nivelul tubilor proximali. Sînt posibile două interpretări ale acestui fapt : a) fie că aceste medicamente blochează cîte un mecanism diferit al reabsorbției de sodiu și de clor ; b) fie că ele interferează cu reacții enzimatice diferite, reacții care furnizează energie unui unic mecanism de reabsorbție. Cea de a doua ipoteză pare mai probabilă (Pitts, 1959). Trebuie menționat însă că, deși asociate, clorotiazida și mercurialele nu pot bloca mai mult de 40% din totalul sodiului filtrat.

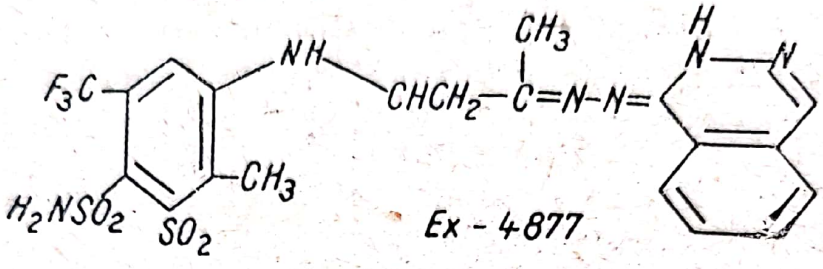
Cercetările lui Hess (1959) asupra mitocondriilor au arătat că în urma administrării de benzotiazide se observă o moderată tumefiere a mitocondriilor tubilor proximali (mai ales în segmentele distale ale tubilor proximali). Ca sediu, acțiunea asupra mitocondriilor (deci enzimatică) este identică cu cea a mercurialelor, dar modificările sînt mult mai discrete și nu se accentuează nici în urma unui tratament îndelungat. Aceasta sugerează o influențare limitată și orientată a derivaților benzotiadiazinici asupra transferului de energie realizat de enzimele mitocondriale (Hess a făcut aceste cercetări cu hidroclorotiazidă).

Spre deosebire de diureticele mercuriale, acțiunea clorotiazidei debutează mai prompt și este mai prelungită. Astfel, după administrare orală, maximumul de acțiune a clorotiazidei este atins în două ore ; începe să diminueze în următoarele 6 ore și se termină după 12 ore. Mercurialele au afinitate pentru sistemele enzimatice sulfhidril catalizate, clorotiazida însă nu. Ca urmare, dimercaptopropanolul oprește diureza produsă de mercuriale, dar nu are nici o acțiune asupra diurezei postclorotiazidice. Injecția de mercuriale în cantitate mică în artera renală dă naștere la diureză în rinichiul respectiv, deoarece se fixează aici cea mai mare parte din medicament (fapt cunoscut încă din 1928), pe cînd o injecție similară de clorotiazidă produce mai ales un efect bilateral. Tot în contrast cu mercurialele, clorotiazida nu are nevoie de un pH acid pentru a-i potența activitatea. Clorotiazida scade *clearance*-ul apei libere, spre deosebire de mercuriale care îl cresc. Astfel, în urma clorotiazidei,

Scanned with OKEN Scanner

osmolaritatea urinii creşte (prin inhibarea reabsorbţiei de electroliţi).

Acţiunea inhibitoare asupra anhidrazei carbonice, exercitată de clorotiazidă, este discretă, deoarece numai în doze mari sau în caz de alcaloză, urina devine alcalină



Ex - 4877

prin eliminare sporită de bicarbonat şi scăderea amoniacului urinar şi a aciditătii titrabile. Dacă se injectează intravenos clorotiazidă, după o injecţie de acetazolamidă, se constată că efectul inhibitor al clorotiazidei asupra anhidrazei carbonice diminuează apreciabil, probabil fiindcă ambele medicamente acţionează asupra aceluiaşi mecanism renal. Lucările lui Ross şi Cafruny (1963) au arătat că inhibarea anhidrazei carbonice nu este legată de eliminarea de sodiu şi de clor produsă de clorotiazidă. Autorii au lucrat cu *Ex*-4877 (vezi formula), o benzotiadiazină care conţine un grup sulfanilic liber şi care are o acţiune diuretică slabă (sau chiar nu are de loc această acţiune), dar inhibează parţial acţiunea clorotiazidei şi complet pe cea a hidroclorotiazidei (probabil prin concurenţă de mecanism secretor tubular comun); acţiunea acetazolamidei nu este influenţată.

Deosebirile între acţiunile clorotiazidei şi cele ale acetazolamidei sînt nete: clorotiazida produce în principal un efect saluretic, care poate sau nu să includă o creştere a excreţiei de bicarbonat, pe cînd acetazolamida creşte constant şi considerabil eliminarea urinară de bicarbonat, dar nu produce clorureză. Clorotiazida este eficace şi în acidoză, pe cînd acetazolamida nu.

LOC DE ACŢIUNE

Împiedicînd, ca şi mercurialele, reabsorbţia ionilor de sodiu şi de clor, sînt motive temeinice ca să i se atribuie un sediu de acţiune la nivelul tubilor proximali. De altfel, acest punct de vedere a fost confirmat, prin tehnica

Scanned with OKEN Scanner

fluxului urinar întrerupt (*stop-flow*), de către Kessler şi colab. (1959), Vander şi colab. (1959). Pe de altă parte scade *clearance*-ul apei libere, deosebindu-se de mercuriale şi această proprietate îi face pe cercetători să se întrebe dacă nu acţionează şi distal asupra reabsorbţiei electroliţilor. În plus, distal, inhibează anhidraza carbonică şi produce o eliminare crescută de potasiu. Studii cu clorotiazidă marcată cu C^{14} la C_3 au arătat, pe de altă parte o largă răspîndire a ei în întregul nefron. După Wilson (1963), în baza cunoştinţelor actuale trebuie admisă: 1) o acţiune la nivelul tubilor proximali, unde intră în interacţiune cu sistemele de transport activ de la acest nivel; 2) în partea cea mai proximală a tubului distal, unde are loc schimbul între ionii de potasiu şi de sodiu; 3) distal, dar evident în doză mare, asupra anhidrazei carbonice.

Rezistenţa la clorotiazidă. La clorotiazidă nu apare o autolimitare, ca în urma administrării inhibitorilor anhidrazei carbonice. Totuşi, unii bolnavi nu răspund prin diureză la clorotiazidă (şi nici la celelalte derivate benzotiadiazinice). Aceasta se întîmplă:

1. Prin scăderea foarte pronunţată a filtratului glomerular, de obicei la cardiaci. În asemenea cazuri, excreţia renală de clorotiazidă este foarte scăzută, după cum au arătat Anderson şi colab. (1961) cu clorotiazidă şi hidroclorotiazidă marcată cu C^{14}.

2. La cirotici (Ford şi colab., 1958; Laragh şi Heinemann, 1958), probabil prin hiperaldosteronismul marcat. Acest mecanism este sugerat de faptul că, deşi volumul urinar este mic, totuşi pierderea electrolitică, în special de potasiu, produsă de clorotiazidă, este apreciabilă (Richterich, 1958). De aceea, dacă în 5 — 6 zile nu apare diureza, este mai bine să se renunţe la acest medicament. Uneori însă asocierea clorotiazidei cu un diuretic mercurial poate declanşa diureza.

3. În edemul nefrotic, în caz de hipoalbuminemie foarte pronunţată. Uneori, eficacitatea clorotiazidei poate fi restabilită prin asocierea ei cu administrarea în perfuzii de albumină umană fără sodiu (după Sherlock, 1959), cîte 50—100 g intravenos, la 2 zile.

Scanned with OKEN Scanner

Așa cum a arătat încă Beyer (1958), absorbția clorotiazidei din intestin este rapidă. Așa se explică de ce după 15 minute produsul poate fi decelat în sînge, iar după 45 de minute se atinge concentrația sanguină maximă. Maximumul de acțiune se instalează după 2 ore de la ingestie și efectul diuretic încetează după 12 ore ; este interesant că efectul diuretic persistă chiar atunci cînd concentrația clorotiazidei în sînge este inferioară limitei la care mai poate fi decelată.

Pentru studiul repartiției clorotiazidei în organism s-au făcut cercetări cu substanță marcată cu C^{14} la C_3, injectată la cîini nefrectomizați. Repartiția în sînge este aproximativ egală între plasmă și eritrocite. Medicamentul nu pare să pătrundă în lichidul cefalo-rahidian, în creier, în umoarea apoasă, în mușchi sau în țesutul gras. S-a constatat că o parte din clorotiazida injectată intravenos (41 %) se elimină prin bilă. Astfel, clorotiazida pare să aibă o circulație enterohepatică, care ar contribui la sporirea duratei de activitate a diureticului.

Eliminarea urinară a medicamentului este rapidă la normali. După administrarea orală, 27—58 % se elimină în primele 24 de ore, iar după 48 de ore toată clorotiazida ingerată a dispărut din organism. După injecția intravenoasă, 90 % se elimină în primele două ore. Eliminarea renală se face atît prin filtrare glomerulară, cît (mai ales) prin secreție activă tubulară proximală. *Clearance*-ul clorotiazidei se apropie de cel al PAH-ului. Filtrarea glomerulară a clorotiazidei constituie o altă particularitate a acestei substanțe, fiind vorba de un compus care este fixat în mare proporție (aproape 50 %) de proteinele plasmei. Procesul secreției active de clorotiazidă este inhibat de probenecid, fără însă ca prin aceasta să fie inhibată acțiunea ei asupra electroliților. Faptul are importanță teoretică, deoarece dovedește că în secreția tubulară a clorotiazidei intervin aceleași mecanisme ca în secreția PAH, PSP și a penicilinei G. La bolnavii cu insuficiență cardiacă, la cirotici și mai ales la bolnavii cu afecțiuni renale, eliminarea de clorotiazidă este întîrziată (Brestell și colab. 1960).

Clorotiazida nu este metabolizată în organism, fapt dovedit prin clorotiazidă marcată cu C^{14} (Anderson și colab.,

Scanned with OKEN Scanner

1959), deşi *in vitro* ciclul tiadiazinic este deschis prin hidroliză în mediu alcalin. Din urina animalului de experienţă (cîine), clorotiazida a putut fi extrasă şi recristalizată, dovedindu-se identică cu cloratiazida autentică, atît din punct de vedere chimic, cît şi din punctul de vedere al activităţii (Beyer, 1958).

ACCIDENTE. TOXICITATE

Hipokaliemia este accidentul secundar cel mai important pe care îl poate produce clorotiazida. Iniţial şi la doze mici este discretă şi organismul o poate compensa, chiar dacă se continuă administrarea de clorotiazidă şi nu se adaugă sare de potasiu pentru substituirea pierderilor (Laragh şi colab., 1958 ; Vorburger, 1960). Hipokaliemia este însă mai accentuată în urma unui tratament intens şi prelungit, a unei diete desodate respectată strict şi îndelungat, precum şi la cirotici. Hiperaldosteronismul va limita totdeauna efectul natriuric al clorotiazidei şi va accentua pierderea urinară de potasiu. Hipokaliemia va apărea aşa dar şi prin pierdere accentuată cu ocazia unei diureze excesive postclorotiazidice, dar şi atunci cînd clorotiazida nu poate declanşa natriureza. Hipokaliemia postclorotiazidică este generată de două mecanisme : 1) clorotiazida reduce reabsorbţia de potasiu la nivelul tubului proximal (în mod normal totală) şi 2) creşte excreţia de potasiu la nivelul tubului distal. Aceasta din urmă are, la rîndul ei, două cauze : a) acţiunea inhibitoare slabă asupra anhidrazei carbonice şi b) schimbul în mare cantitate între ionii de sodiu (nereabsorbiţi şi care ajung la nivelul tubului distal) şi cei de potasiu. Figura 11, după Wilson (1963), ilustrează acest din urmă mecanism, potenţat puternic de hiperaldosteronism.

Hipokaliemia trebuie prevenită printr-un aport alimentar suficient de fructe şi legume şi trebuie combătută prin clorură de potasiu, 3—5 g zilnic. După Mach şi Veyrat (1961), este mai logică administrarea de clorură de potasiu (şi nu de citrat), deoarece tratamentele prelungite expun de asemenea şi la alcaloză hipocloremică. Doza optimă este de 3 g clorură de potasiu, deoarece — după Grieble şi colab. (1962) — doze mai mari ar produce hiperaldosteronism.

Se ştie gravitatea hipokaliemiei pentru cirotici şi pentru cardiaci (mai ales cei supuşi tratamentului digitalic).

Hiponatremia prin depleţie se explică printr-o pierdere mai mare de electroliţi decît de apă în urma acţiunii salure-

Scanned with OKEN Scanner

tice. Accident grav, este rar întîlnit în urma clorotiazidei, ca şi a celorlalte benzotiadiazinice.

Hiperuricemia apare ca urmare a inhibării competitive a secreţiei tubulare de acid uric de către clorotiazidă (La-

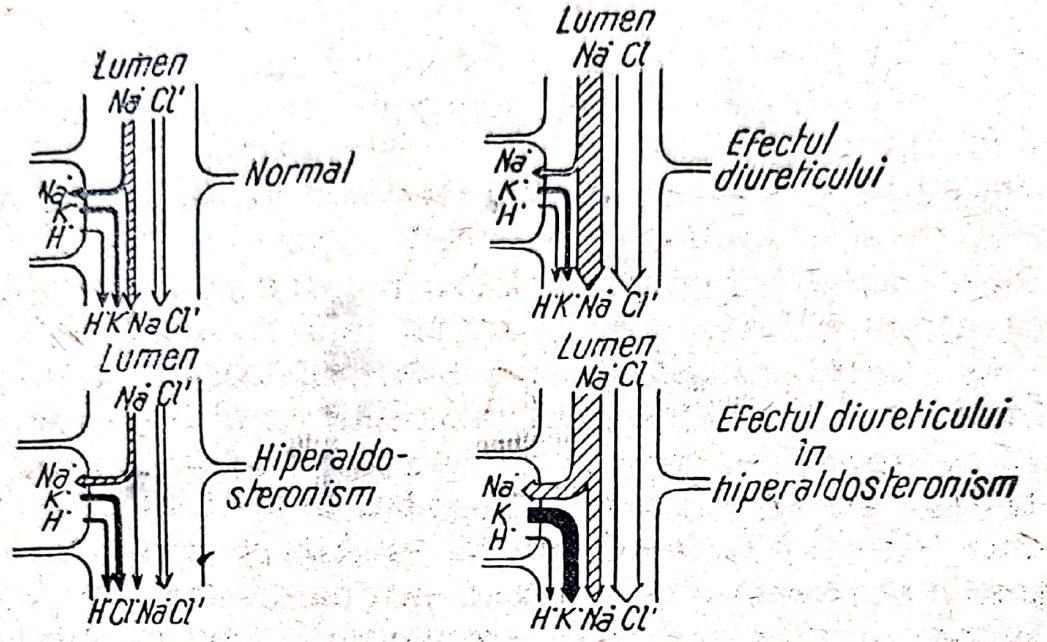


Fig. 11. — Depleţia potasică prin diuretice: efectul aldosteronului asupra schimbului dintre ionii de sodiu şi cei de potasiu şi de hidrogen în nefronul distal; diureticele care acţionează proximal determină ca o mare cantitate de sodiu să devină liberă pentru schimbul ionic distal, iar dacă mecanismul de schimb este crescut prin hiperaldosteronism se pierde potasiu în cantitate excesivă (după Wilson).

ragh şi colab., 1958; Healey şi colab., 1959; Borhani, 1960; Schwab şi colab., 1963). De obicei nu este un accident de mare însemnătate, cu atît mai mult cu cît efectul este rapid reversibil la oprirea medicamentului. Uneori însă declanşează o criză de gută. După Grieble şi colab., 1962), apariţia hiperuricemiei ar fi datorită într-o oarecare măsură scăderii natremiei în timpul tratamentului.

Hiperamoniemia se poate întîlni la cirotici, discutabil dacă prin acţiune directă a clorotiazidei asupra celulei hepatice (Mach şi Veyrat, 1961). Creşterea amoniacului şi scăderea potasiului în sînge pot declanşa însă encefalopatie portală (Sherlock şi colab., 1958; Bayliss şi Marrack, 1958; Read şi colab., 1958). După Misra şi Teotia (1962), riscul comei hepatice este cu atît mai mare, cu cît diureza declanşată de clorotiazidă a fost mai puternică.

Hiperglicemia poate apărea după 2—3 luni de tratament, cu cloratiazidă, fapt observat de Goldner şi colab.

(1960) și de Saudan și colab. (1961), care au comunicat cazuri de diabet zaharat latent devenit clinic manifest sau agravarea marcată a unui diabet zaharat pînă atunci echilibrat. Schwab și colab. (1963) au descris chiar o comă diabetică apărută sub acțiunea clorotiazidei, concomitent cu un acces de gută. În aceste cazuri acidoza diabetică poate fi mascată de acțiunea clorotiazidică; în schimb, hipokaliemia este foarte pronunțată. Această acțiune hiperglicemiantă a clorotiazidei este surprinzătoare, cu atît mai mult cu cît, după cum se știe, sînt alte sulfamide cu acțiune hipoglicemiantă certă.

Mecanismul acestei hiperglicemii postbenzotiadiazinice nu este încă complet clarificat. Ca ipoteze s-au emis: a) apariția unei pancreatite postclorotiazidice (Johnston și Cornish, 1959), dar aceasta nu ar explica reversibilitatea hiperglicemiei la întreruperea tratamentului; b) hipokaliemia ar altera metabolismul hidraților de carbon, dar între hipokaliemia și hiperglicemia postbenzotiadiazinică nu s-a notat un paralelism constant (Saudan și colab., 1961); c) benzotiadiazinele ar putea spori activitatea insulinazei și astfel distrugerea insulinei endogene ar fi mai mare — fapt care ar explica apariția hiperglicemiei numai la diabetici latenți, precum și agravarea diabetului manifest; rămîne ca această ipoteză să fie confirmată, ca și d) presupunerea că clorotiazida ar exercita o activitate inhibitoare (toxică?) asupra celulelor β ale insulelor Langerhans (Schwab și colab., 1963).

De regulă, hiperglicemia dispare la cîteva zile după oprirea tratamentului. Este însă o complicație care trebuie avută în vedere, mai ales că uneori poliuria glicozurică care se instalează este considerată, în mod greșit, drept efectul diuretic al medicamentului.

Tendința la tromboze apare mai rar după clorotiazidă decît după diureticele mercuriale, diureza declanșată nefiind atît de bruscă. Mach și Veyrat (1961) prin tromboelastogramă au arătat că tratamentul clorotiazidic produce hipercoagulabilitate moderată.

Hiperaldosteronismul secundar. La orice individ, un regim sec, fără sare și administrare de diuretic, produce o creștere a secreției de aldosteron, ca răspuns la reducerea volumului intravascular. La unii bolnavi edematoși, eliminarea de apă și sodiu, coincizînd cu ameliorarea condi-

Scanned with OKEN Scanner

ţiilor hemodinamice, scade hiperaldosteronismul secundar, marcat pînă atunci. La alţii însă, răspunsul la diuretic constă într-o sporire şi mai mare a secreţiei de aldosteron, ca şi cum — spun Mach şi Veyrat (1961) — diureza s-ar face numai din apa lichidului intravascular şi absolut de loc din lichidul de edem. În asemenea cazuri, administrarea în continuare a diureticului nu numai că nu aduce nici un beneficiu, dar este şi dăunătoare, accentuînd hipokaliemia (fig. 11).

Toxicitate. Clorotiazida este o substanţă foarte puţin toxică (Ford şi colab., 1957 ; Ford şi colab. 1958 ; Bayliss şi Marrack, 1958 ; Laragh şi colab. 1958). Astfel, 10 g/kg administrate *per os* la şoricel nu-l omoară, iar intravenos DL_{50} şoarece este de 0,8 g/kg. La om sînt tolerate şi doze de 8 000 mg/zi, fără să apară fenomene secundare toxice (Lacroix şi Leusen, 1962).

Totuşi, în unele cazuri, medicamentul poate produce inapetenţă şi greaţă. Pot apărea reacţii alergice, mai ales alergodermii (Dinon şi colab., 1958) şi accidente hematologice, mai ales purpură trombopenică şi agranulocitoză (Jaffa, 1958 ; Zuckermann şi Chazan, 1958 ; Nordquist şi colab., 1959).

POSOLOGIE

Dozajul care s-a impus este de 500—1 000 mg dimineaţa şi la prînz. La doza de peste 2 000 mg clorotiazidă, zilnic, pierderea urinară de potasiu este foarte mare, în schimb eliminarea de sodiu nu creşte cu mult. Ca doză de întreţinere se recomandă 250—800 mg la 2—3 zile.

CLOROTIAZIDA ŞI ACŢIUNEA EI HIPOTENSIVĂ

Clorotiazida scade tensiunea arterială la bolnavii hipertensivi, fie singură, fie mai ales asociată cu medicaţia hipotensivă cunoscută. Nici acest mecanism de acţiune a clorotiazidei nu este încă precizat. Iniţial s-a crezut că pierderea de sodiu ar putea interveni în scăderea tensiunii arteriale (Tapia şi colab., 1957 ; Harrington şi Kincaid-Smith, 1958 ; Wilkins şi colab., 1958 ; Freis şi colab., 1958 ; Friedman şi colab., 1960 ; Moyer şi Brest 1961). Administrarea de durată a clorotiazidei nu produce însă hipo-

Scanned with OKEN Scanner

natremie (*Veterans Administration Council*, 1962), iar introducerea de sodiu în organism nu determină revenirea tensiunii arteriale la cifrele anterioare tratamentului (Wiker, 1960). Nu s-a putut stabili nici un paralelism între efectul natriuretic şi cel hipotensiv (Mc Queen şi Morrison, 1960).

O altă ipoteză a luat în discuţie unele modificări ale pH-ului care ar potenţa mecamilamina, dar pentru alte hipotensive aceasta nu s-a adeverit, după cum nu s-a putut stabili nici o legătură între interferenţa eliminării hipotensivului sub influenţa clorotiazidei şi acţiunea ei potenţatoare, cum a fost presupus de Harrington şi Kincaid-Smith (1958).

O altă ipoteză a presupus că diureticul benzotiadiazinic ar micşora volumul sanguin şi extracelular şi astfel ar produce hipotensiune. Această diminuare însă, constatată în experiment acut, nu este constantă, iar dacă terapia clorotiazidică se continuă, valorile amintite revin la normal (Wilkinson şi Freis, 1959 ; Conway şi Lauwers, 1960). S-a crezut că scăderea volumului sanguin ar permite o acţiune mai eficace a ganglioblocantelor, restabilind poate receptivitatea zonelor unde se află receptorii de volum (Heider şi colab., 1958), dar reducerea volumului prin alte mijloace în afara diureticelor benzotiadiazinice nu a mai avut efectul potenţator.

O altă ipoteză, nici ea confirmată, a fost emisă de Wilkins şi colab. (1958), care au crezut că clorotiazida ar putea scădea concentraţia sanguină a anumitor substanţe presoare. Faptul că clorotiazida produce hipotensiune ortostatică a sugerat şi o altă ipoteză : aceea a scăderii sensibilităţii vaselor la levarterenol (Aleksandrow şi colab., 1959 ; Mendlowitz şi colab., 1960), poate prin reducerea conţinutului în sodiu al pereţilor arteriolari şi diminuare consecutivă a tonusului vascular periferic (Aleksandrow şi colab., 1959).

Mecanismul rămîne de clarificat, cu atît mai mult, cu cît unii derivaţi benzotiadiazinici — ca diazoxida — au proprietăţi hipotensive, fără să producă diureză sau natriureză, ba, mai mult, avînd chiar acţiune antidiuretică şi antinatriuretică (Rubin şi colab., 1963 ; Hutcheon şi Barthalamus, 1962).

În hipertensiunea arterială, clorotiazida se foloseşte mai ales asociată cu rezerprina, hidralazina, ganglioblo-

Scanned with OKEN Scanner

cante etc. Cea mai maniabilă asociere este aceea cu rezerpina, deoarece nu are efecte secundare neplăcute (*Veterans Administration Council*, 1962), iar cea mai eficace, este aceea cu guanetidină (ismelin).

CLOROTIAZIDA ÎN DIABETUL INSIPID

Acțiunea antidiuretică a clorotiazidei în diabetul insipid a fost dovedită, pentru prima oară la șoarece, de Crawford și Kennedy (1959) și confirmată ulterior de Heinemann și colab. (1959). Această proprietate se manifestă la om atît în diabetul insipid cîștigat, cît și în cel nefrogen, cu condiția însă ca să existe o cantitate normală de mineralocorticoizi.

Clorotiazida scade volumul urinar, crește osmolaritatea urinii și scade *clearance*-ul apei libere, prin inhibarea reabsorbției substanțelor aflate în soluție — prevenind astfel elaborarea de apă liberă. În primul rînd inhibează reabsorbția de sodiu în acele locuri ale nefronului distal, unde în mod normal este reabsorbit fără apă.

Se știe că cea mai mare parte din apa filtrată este reabsorbită proximal (izoosmotic). În ramura ascendentă a ansei Henle se reabsorb mai multe substanțe aflate în soluție decît se reabsoarbe apă și astfel lichidul ajunge hipoton în tubii distali. În absența hormonului antidiuretic hipofizar, atît în tubii distali, cît și în tubii colectori, continuă reabsorbția substanțelor aflate în soluție (sub influența aldosteronului). Rezultă o urină foarte diluată. Hormonul antidiuretic hipofizar crește mult permeabilitatea pentru apă a tubilor contorți distali și a tubilor colectori. Astfel, apa pătrunde în lichidul medular interstițial hiperton (în sensul gradientului osmotic) și urina devine hipertonă.

Clorotiazida împiedică reabsorbția substanțelor în soluție. Totuși nu reușește să producă o urină hipertonă. În plus, există riscul hipokaliemiei. De aceea, în terapie, clorotiazida nu va fi folosită în diabetul insipid decît în cazuri de rezistență la extractul pituitar.

Mecanismul de acțiune a clorotiazidei în diabetul insipid nu este complet clarificat. Și aici se expun ipoteze. Acțiunea antidiuretică s-ar datora : a) scăderii cantității de urină care ar ajunge în partea distală a nefronului, urmare a deficitului general de sodiu produs de diuretice sau b)

Scanned with OKEN Scanner

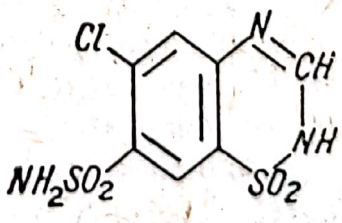
scăderii osmolarității serului, care ar reduce polidipsia și, consecutiv, poliuria sau c) creșterii permeabilității tubilor colectori la om pentru apă. Deocamdată nici una din aceste ipoteze nu mulțumește (Wilson, 1963).

2. CEILALȚI DERIVAȚI BENZOTIADIAZINICI

Clorotiazida, deschizînd capitolul „saluretícelor", a permis să se precizeze proprietățile farmacologice ale întregului grup, dovedind acțiunea lor principală — aceea de a elimina ioni de sodiu și de clor, precum și apa, conform legilor osmozei. Clorotiazida a fost însă rapid înlocuită în terapeutică de o serie de preparate mai noi, mai eficace, derivate ale benzotiadiazinei. S-a urmărit o creștere mereu mai mare a puterii diuretice, ajungîndu-se astfel pînă la *ciclopentiazidă* (Navidrex), a cărei activitate natriuretică este de 1 400 de ori mai mare ca a clorotiazidei (Harnagea și Olinescu, 1962). S-au căutat preparate a căror acțiune inhibitoare asupra anhidrazei carbonice să fie din ce în ce mai mică. Firește, una din străduanii a fost ca să se obțină diuretice din acest grup, care să se însoțească de o pierdere cît mai mică de potasiu. Acest din urmă deziderat nu a putut fi însă atins : toate medicamentele din grupul benzotiadiazinic se însoțesc de potasiurie, în măsură mai mare sau mai mică. Diferențele, spune Wilson (1963), țin cu mult mai mult de starea bolnavului decît de proprietățile intrinseci ale medicamentului, în ceea ce privește secreția de potasiu. Astfel, creșterea potenței și diminuarea dozelor nu au mers în paralel cu diminuarea pierderilor urinare de potasiu.

Numărul preparatelor din aceeași familie care au apărut în urma clorotiazidei este astăzi foarte mare. Nu toate s-au impus însă în practică. În continuare apar noi saluretice ale diferitelor case de medicamente, pe de o parte din străduania (lăudabilă) a perfecționării lor, pe de altă parte (mai puțin lăudabil) din interese comerciale.

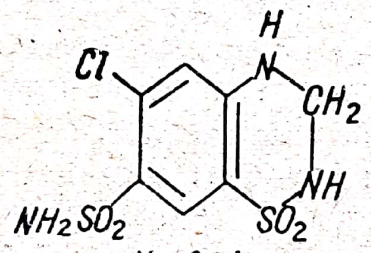
După cum am arătat, formula clorotiazidei este :



Locurile de atac în această formulă, pentru a aduce modificări, au fost pe de o parte la radicalul halogen, pe de altă parte la carbonul 3, saturîndu-se legătura 3—4 şi (sau) înlocuindu-se cu un radical mai mult sau mai puţin complex. Astfel, înlocuindu-se clorul din formula de mai sus cu un trifluormetil ($-CF_3$) s-au obţinut :

Flumetiazida (sau ademol), derivat foarte asemănător ca acţiune şi doză clorotiazidei, dar cu o mai mică putere de inhibiţie asupra anhidrazei carbonice (numai 1/20 din acţiunea inhibitoare a clorotiazidei). Astfel, flumetiazida, chiar în tratament prelungit, produce o eliminare mai mică de bicarbonat.

Dacă în formula clorotiazidei se saturează legătura de la 3—4 prin adaosul unui hidrogen, se obţine formula celui mai larg folosit dintre toate aceste preparate: *hidroclorotiazida* (esidrex). Preparatul romînesc, produs de Fabrica de medicamente „Tableta", se numeşte *nefrix* (Dănciulescu şi Krauss, 1963).



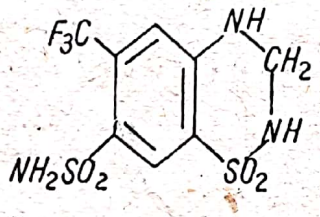
Nefrix
(Hidroclorotiazidă)

Prin desaturare, puterea saluretică a crescut mult. Dozele eficace de hidroclorotiazidă variază între 25 şi 100 mg/zi (Ciorapciu şi colab., 1960). Absorbţia substanţei din intestin este mai rapidă şi mai completă decît a clorotiazidei. Produce aceleaşi efecte ca şi clorotiazida în ceea ce priveşte eliminarea de sodiu, clor şi apă, dar este de aproximativ 10 ori mai puternică (Dănciulescu şi Krauss, 1963). În schimb, inhibează de 9—15 ori mai puţin anhidraza carbonică (Gaunt, 1959). În felul acesta, într-o oarecare măsură pierderea de potasiu este ceva mai mică, dar nu lipseşte (Semmler şi Damm, 1960). Ionul clor poate depăşi uneori eliminarea de ioni sodiu, ca în cazul diureticelor mercuriale, tocmai prin diminuarea acestei acţiuni distale (Zatuchni şi colab., 1959). În rest, cu diferenţa de eficacitate amintită, are toate proprietăţile farmacodinamice ale clorotiazidei, inclusiv acţiunile secundare şi

Scanned with OKEN Scanner

proprietatea de a produce scăderea tensiunii arteriale la hipertensivi şi de a potenţa medicamentele hipotensive (Ciorapciu şi colab. 1961 ; Drăghici, 1961 ; Goldenberg, 1961). După Gaunt (1959), o deosebire constă şi în viteza mai mare de acţiune, legată şi de absorbţia intestinală mm rapidă : diureza începe într-o oră, atinge un maximuai la 2 ore şi se prelungeşte pînă la 12 ore, uneori chiar 24 de ore (Losse şi colab., 1959). La 5 ore, 40 % din cantitatea administrată s-a eliminat din organism.

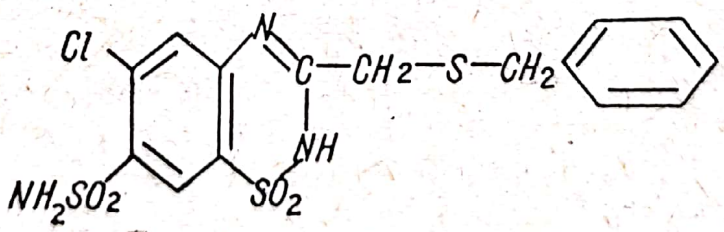
Dacă saturarea amintită se face pe formula flumetiazidei, se obţine *hidroflumetiazida* (rontyl, saluron, NaClex, hidroademol, diadenil, hydrenox, olmagran) :



Hidroflumetiazida

În aproape toate privinţele, hidroflumetiazida se aseamănă hidroclorotiazidei. În plus are o putere inhibitoare şi mai mică asupra anhidrazei carbonice : de 100 de ori mai slabă decît cea a clorotiazidei (Edmonds şi Wilson, 1959 şi 1960 ; Kennedy şi colab., 1959 ; Blagg, 1959).

Înlocuirea halogenului din formula clorotiazidei dă naştere la metilclorotiazida — preparatul CIBA 5 935-SU sau enduron, iar în formula hidroclorotiazidei — CIBA 6 701-SU sau metilhidroclorotiazida care, deşi eficace,

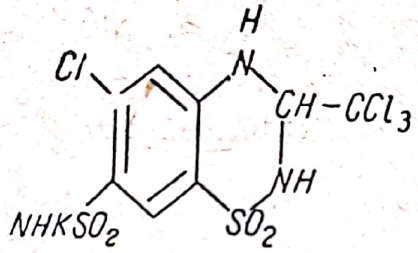


Fovan

s-au impus mai puţin în practică. În schimb, înlocuirea hidrogenului de la carbonul 3 al clorotiazidei cu un radical complex de benziltiometil dă naştere *benztiazidei* sau *fovan*, activ în doze de 50 mg pe zi (doză de atac 50—200 mg/zi) şi asemănător hidroclorotiazidei. Pornind de la flumetiazidă se poate ajunge la *bendroflumetiazidă* (na-

triuretina), folosită în doze de 15—40 mg şi utilizată în ultimii ani în tratamentul hipertensiunii arteriale (Grieble şi colab., 1962). De la hidroflumetiazidă, adăugîndu-se la carbonul 3 un grup benzil, se ajunge la *benzhidroflumetiazidă* sau neo-rontil, NeoNaClex sau benzilrodiuran. Ca şi *triclormetiazida* (esmerin, naqua, fluitran), derivată din formula hidroclorotiazidei, la care s-a adăugat un grup de diclormetil în aceeaşi poziţie 3, amîndouă aceste preparate sînt foarte active, dozele putînd fi de numai 2—8 mg. În plus, triclormetiazida are o acţiune prelungită la bolnavii edematoşi, ajungînd pînă la 36 de ore. Efectul ambelor asupra anhidrazei carbonice este mic. Totuşi, pierderea de potasiu nu este abolită.

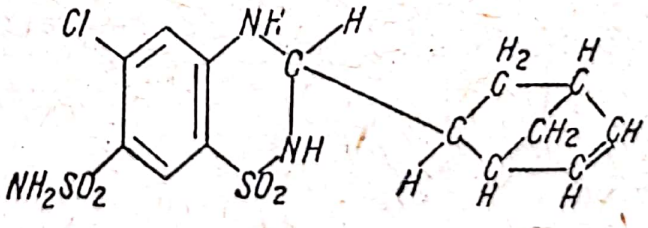
Un derivat înrudit, mai recent (Auclair şi colab., 1963), este *triclormetilhidroclorotiazida* sau P. 207



Triclormetilhidroclorotiazidă

(sare de K), pe care autorii îl recomandă ca un diuretic energic, dar încă neintrat în practică.

Un alt diuretic şi mai recent (Feindt, 1963) este *MDi-193*, benzotiadiazină cu o formulă complicată, la C_3 fiind fixat un radical complex:

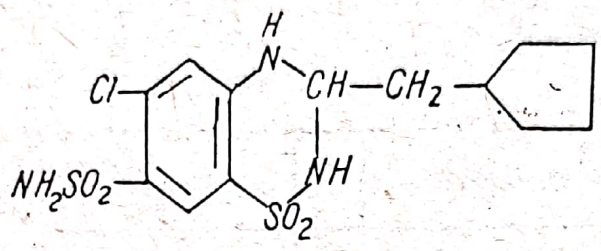


MDI - 193

Activ în doze de 5—10 mg/zi, diureticul acesta are o durată de acţiune mai scurtă, de 10—12 ore. Nu pare să aibă acţiune importantă asupra anhidrazei carbonice. Similară ca dozaj, este ceva mai mult cunoscută *politiazida* (P-2 525 sau renese): 4—8 mg doză de atac, 1—2 mg doză de întreţinere.

Scanned with OKEN Scanner

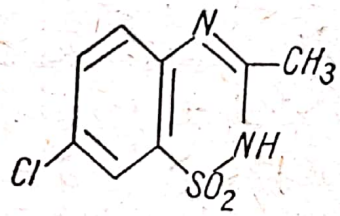
Cel mai activ dintre toate preparatele este *SU—8 341* sau *ciclopentiazida* sau *navidrexul* saluretic de 1 400 de ori mai puternic decît clorotiazida. Nu este complet lipsit de acțiuni secundare și posedă o acțiune inhibitoare asupra anhidrazei carbonice (1/2 din cea a clorotiazidei). Doza de atac este de 0,5—1,5 mg/zi, iar cea de întreținere de 0,25—0,5 mg/zi.



Navidrex

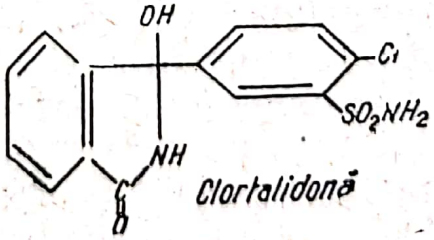
Trebuie notat că alți derivați înrudiți benzotiadiazinici nu au acțiune diuretică și sînt, ca *Ex—4 877*, inhibitori ai hidroclorotiazidei și ai celorlalți diuretici tiazidici arătați.

Diazoxida (3-metil-7-cloro-1,2,4-benzotiadiazina-1,1-dioxid) este chiar antidiuretică (reține sodiu și apă), dar



Diazoxida

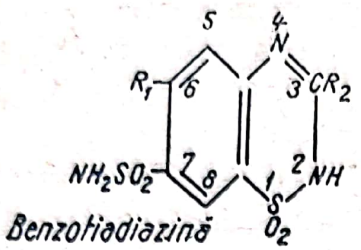
manifestă în schimb acțiune hipotensivă (Rubin, 1963). De menționat că poate agrava în mod remarcabil diabetul (Wilson, 1963). În tratamentul hipertensiunii arteriale se asociază cu un diuretic benzotiadiazinic (de exemplu, hidroclorotiazidă).

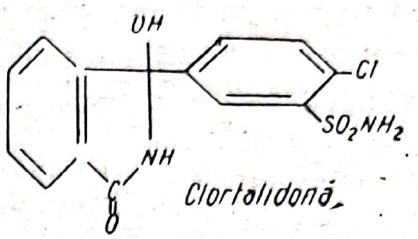


Clortalidona

Clortalidona, preparatul G-33 182 sau hygroton, se diferențiază ca structură chimică de derivații benzotiadiazinelor, întrucît grupul tiazidic a fost înlocuit cu grupul ftalamidic. Este o 3-sulfamil-4-clorbenzofenonă.

Acțiunea clortalidonei se apropie însă foarte mult de cea a benzotiadiazinelor (Stenger și colab., 1959;





Tip și dozaj	Denumire	R_1	R_2	Salureză (aprox.)	Pierdere de potasiu	Inhibare a anhidrazei carbonice (*in vitro*)
Nehidrogenate 1000 - 2000 mg	Clorotiazidă	Cl	H	1	1	1
	Flumetiazidă	CF_3	H	0,9	0,6	$\frac{1}{20}$
Hidrogenate 25 - 50 mg	Hidroclorotiazidă	Cl	H_2	1,8	1,3	$\frac{1}{15}$
	Hidroflumetiazidă	CF_3	H_2	1,7	0,9	$\frac{1}{100}$
Substituiți în poziția 3 4,0 - 8,0 mg	Triclormetiazidă	Cl	H-$CHCl_2$	2,1	0,7	$\frac{1}{30}$
2,5 - 5,0 mg	Benzidro-flumetiazidă	CF_3	H-CH_2-⬡	2,2	0,5	$\frac{1}{100}$
25 - 50 mg	Clortalidonă	—	—	2,2	0,2	$\frac{1}{100}$

Fig. 12.— Structura chimică și activitatea derivaților benzotiadiazinici și a clortalidonei: influențele asupra salurezei și eliminării de potasiu în raport cu clorotiazida și în funcție de dozele indicate; comparație, la doze egale, a puterii inhibitorii asupra anhidrazei carbonice (*in vitro*) (după Lacroix-Leusen).

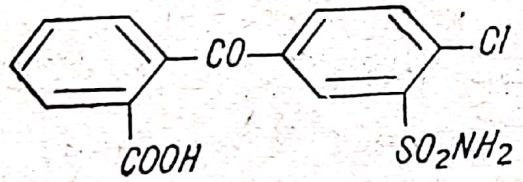
Molineaux și colab., 1961). Reduce reabsorbția de sodiu și de clor, are acțiune slabă asupra anhidrazei carbonice, produce pierdere de potasiu, dar mai redusă decît clorotiazida. S-a bucurat rapid de o largă răspîndire, deoarece manifestă o acțiune promptă, dar de durată, la bolnavii edematoși prelungindu-se chiar pînă la 48 de ore. Este folosită în tratamentul adjuvant (potențator) al hipertensiunii arteriale, în doză de 50 mg, zilnic (are durată de acțiune de 24 de ore). Ca doză de atac se folosesc zilnic 100—400 mg, ca doză de întreținere 50—100 mg, zilnic (Cranston și Juel-Jensen, 1962; Arsov și colab., 1962).

Unii autori au remarcat experimental că după ce tiazidele sau mercurialele și-au epuizat activitatea și nu mai

Scanned with OKEN Scanner

pot produce diureză, clortalidona mai poate fi eficace și invers, după epuizarea clortalidonei, celelalte două diuretice mai pot declanșa eliminare de electroliți și de apă. Acest fapt a ridicat ipoteza unei diferențe existente totuși în mecanismul de acțiune a clortalidonei față de cel al benzotiadiazinelor, dar deocamdată nu s-au putut aduce mai multe precizări.

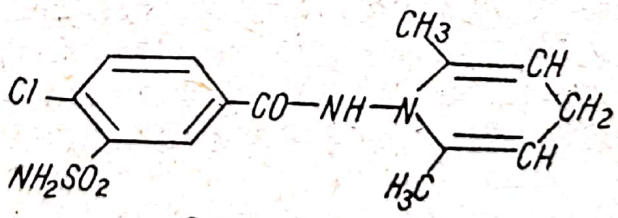
În cercetările efectuate pentru descoperirea clortalidonei, s-a sintetizat și un alt compus : *G — 32 623* (4-clor-3-sulfamilbenzofenon-2-acid carbonic) :



G 32623

Acest preparat nu s-a impus, deoarece pentru a fi eficace necesită o administrare intravenoasă și în doze mari : 800 — 1 600 mg, 1 — 2 ori/zi. Are în schimb avantajul unei potențe apropiată de aceea a diureticelor mercuriale și o mare promptitudine în acțiune.

Oarecum asemănător ca structură este preparatul pe care îl comunică Jucker și colab. (1963), de asemenea diferit ca formulă de benzotiadiazine. Este vorba de preparatul *brinaldix* sau *DT—327* (N— [cis 2′-6-dimetil piperidil-(1)] -3-sulfamil-4-clor) :



Brinaldix

Pare să fie eficace pe cale orală în doză de 10—40 mg/zi. Deocamdată, acest preparat nu a intrat încă în practica clinică. Farmacologic are proprietățile benzotiadiazinelor.

Scanned with OKEN Scanner

DIURETICELE XANTINICE ŞI DERIVAŢII LOR

(Compuşii heterociclici)

DIURETICELE XANTINICE

Aşa cum remarcă majoritatea autorilor, motivul pentru care se mai folosesc încă diureticele xantinice se află în inocuitatea lor şi mult mai puţin în puterea lor de acţiune. Înainte de apariţia diureticelor perorale cu eficacitate satisfăcătoare (inhibitorii anhidrazei carbonice şi îndeosebi diureticele benzotiadiazinice), literatura medicală se ocupa şi despre diureticele xantinice, încercînd comparaţii de eficacitate (între ele), mărirea eficacităţii lor prin variaţii în tehnica de administrare etc. S-a comparat puterea diuretică a cafeinei, a teobrominei şi a teofilinei. Deşi tehnicile de cercetare au fost diferite de la un autor la altul, totuşi s-a putut ajunge la concluzia că, dintre acestea, teofilina are cea mai mare acţiune (Quevauviller, 1955).

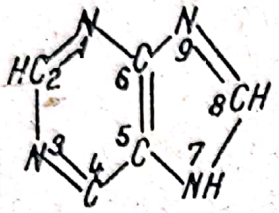
STRUCTURĂ CHIMICĂ

Prezentăm la pag. 89 formulele purinei (I), xantinei (II), cafeinei (III) şi teobrominei (IV).

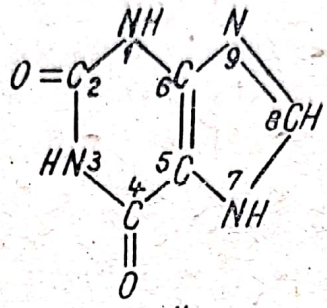
S-au încercat unele modificări de structură, mai ales asupra moleculei de teofilină, ca fiind cea mai activă. Majoritatea acestor modificări însă, în loc să-i crească, îi scad activitatea. Numai cloretil-7-teofilina a fost, în condiţii experimentale, ceva mai activă. O asociere cunoscută este aceea dintre teofilină şi etilendiamină, în pro-

Scanned with OKEN Scanner

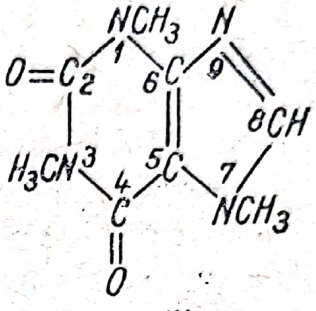
porție de 78% teofilină și 12% etilendiamină, sub numele de aminofilină (preparatul miofilin). Această sare solubilă de teofilină este cel mai mult utilizată, fiind mai ușor de



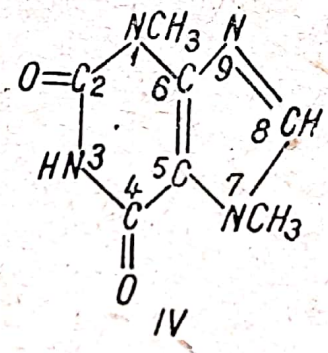
I



II



III



IV

administrat, mai ales parenteral. Din punctul de vedere al eficacității diuretice însă, această asociere nu a sporit-o.

MECANISM DE ACȚIUNE

Mudge și Weiner (1958) remarcau că faptul cel mai evident în ceea ce privește mecanismul de acțiune a diureticelor xantinice este totala noastră ignoranță în acest domeniu. Din 1958, cînd a fost făcută această afirmație și pînă în prezent, cunoștințele noastre nu s-au aprofundat. Apariția diureticelor moderne a centrat atenția în direcția mecanismului lor de acțiune, astfel încît se poate spune că cercetătorii nu au mai reluat decît tangențial și în grabă problema diureticelor xantinice.

Injecția de teofilină în artera renală la animalul de experiență (cîine) a arătat un mod de acțiune în multe privințe asemănător diureticelor mercuriale, deoarece este influențată în primul rînd reabsorbția tubulară. Administrarea de diuretice xantinice în cursul unei diureze apoase face ca concentrația urinară de sodiu și de clor să crească rapid, fapt care indică o intervenție asupra mecanismelor

de transport responsabile de reabsorbția acestor electroliți. Similitudinea cu acțiunea diureticelor mercuriale face ca principalul ion eliminat să fie clorul, atunci cînd se administrează doze mari, în experiment ; la doze medii, eliminarea de sodiu și de clor este aproape echimolară. În ceea ce privește pierderea de potasiu, aceasta este redusă față de diureticele benzotiadiazinice și explicată prin schimbul distal între ionii de sodiu și cei de potasiu.

Au existat discuții numeroase și contradictorii asupra acțiunii diureticelor xantinice la nivelul tubului distal. Pentru potasiu s-a ajuns la concluzia că, spre deosebire de mercuriale, xantinele nu influențează secreția activă de ioni de potasiu. De asemenea se admite că nu modifică mecanismul de acidifiere a urinii.

În schimb este controversată influența ipotetică pe care ar avea-o asupra permeabilității pentru apă a tubului renal distal, micșorînd reabsorbția facultativă de apă la acest nivel. Sînt autori (Ford, 1958) care socotesc că acest mecanism se exercită prin reducerea secreției centrale de ADH. Alții, dimpotrivă, vorbesc de creșterea permeabilității pentru apă a tubului distal și de o acțiune stimulatoare centrală cu liberare de hormon antidiuretic, deoarece numai așa se explică creșterea concentrației urinare a substanțelor în soluție (Mudge și Weiner, 1958). Scăderea secreției de ADH sau inhibarea acțiunii lui ar trebui să producă, dimpotrivă, o diureză apoasă. Din aceste contradicții reiese un fapt care nu poate fi negat : diureticele xantinice exercită, cel puțin parțial, și o acțiune asupra tubului distal.

În ceea ce privește mecanismul intim de acțiune, prin care xantinele scad reabsorbția tubulară de electroliți, el trebu e să fie diferit de cel al mercurialelor. Metilxantinele diminuează absorbția acidului p-aminohipuric de către secțiunile de rinichi, dar nu influențează conjugarea acidului p-aminobenzoic cu glicocolul (Huang și colab., 1958). De altfel, xantinele manifestă o acțiune aditivă asupra eliminării de electroliți, dacă se administrează după ce clorotiazida sau mercurialele au fost injectate la animal în doze maxime. Aceasta indică un mecanism de acțiune necompetitiv între toate aceste trei grupe de diuretice.

Scanned with OKEN Scanner

Diureticele xantinice sînt eficace atît în acidoză, cît şi în alcaloză. După Chakravarty şi colab. (1954), concentraţia clorului din plasmă ar influenţa activitatea diureticelor xantinice. Astfel, scăderea clorului plasmatic (de exemplu, după perfuzii cu manitol) diminuează mult efectul diuretic al aminofilinei sau chiar îl face să dispară complet. Este singurul fapt cunoscut despre influenţa compoziţiei plasmei asupra efectului diuretic xantinic. În rest nu se cunoaşte nici influenţa pH-ului, nici a concentraţiei ionilor de bicarbonat şi a ionilor de sodiu.

De regulă se atribuie xantinelor şi proprietatea de a creşte filtratul glomerular. Aceasta nu poate fi negată, dar este de scurtă durată. Acţiunea lor diuretică nu pare să fie legată de o modificare a hemodinamicii renale sau această componentă din activitatea lor diuretică este puţin importantă. Se ştie că în acelaşi timp, aminofilina creşte debitul cardiac (mai ales cînd este scăzut) ca şi irigaţia renală.

PREPARATE. POSOLOGIE

Întrebuinţarea diureticelor xantinice este astăzi mult restrînsă din pricina eficacităţii lor reduse. Acţiunea lor diuretică este slabă şi nu se manifestă decît în prezenţa edemelor. În plus se pare că la toate diureticele xantinice se poate dezvolta toleranţă. Ele nu sînt lipsite nici de efecte secundare asupra tubului digestiv şi asupra sistemului nervos central. Din acest ultim punct de vedere, teofilina ar fi de preferat, acţiunea ei central-nervoasă fiind comparativ mai slabă. Am arătat importanţa teofilinei asociată în însăşi formula organomercurialelor, precum şi acţiunea de potenţare pe care o manifestă aminofilina injectată intravenos la 2—3 ore după ce s-a administrat un diuretic mercurial.

Teofilina se administrează în tablete de 0,3 g, de 3—5 ori pe zi, iar sărurile de teofilină 0,5 g, de 3—5 ori pe zi. Preparatul teoglucin conţine teofilină 2 g, glucoză 10 g, apă distilată 100 ml, fiind prezentat în fiole de cîte 5 ml (0,10) şi 10 ml (0,20 g teofilină). Se pot face pînă la 3 fiole/zi.

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce privește teofilinetilendiamina, ea se găsește în tablete de 100 mg și în fiole de 240 mg (în 10 ml). Preparatul romînesc se numește miofilin. Aminofilina se poate administra și în supozitoare (480 mg pentru un supozitor).

Teobromina posedă o eficacitate mai mică. Se folosește în doze de 0,6 g, de 3—5 ori/zi. Acțiunea ei este mai prelungită. O sare cunoscută a teobrominei este teobromina natriu salicilică (diuretina), administrabilă în doze de 1,5—3 g/zi. Preparatul romînesc poartă numele de teosal.

Nu se vor administra diuretice xantinice cînd funcția renală este deficitară.

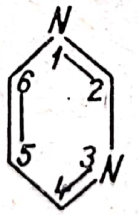
★

Xantinele au fost aproape complet deplasate din terapie de medicamentele cu acțiune diuretică mai energică. Se folosesc însă astăzi derivate xantinice, deocamdată cu eficacitate medie, dar care pot fi perfecționate în viitor din punctul de vedere al acțiunii lor. Faptul că diureticele naturale, ureea și xantina conțin în structură radicalul :

$$=N-\overset{\|}{C}-N=$$

a sugerat chimiștilor că aceasta ar fi legătura cu proprietăți diuretice. S-au început cercetări în direcția sintezei de derivați structurali care să posede un efect diuretic cît mai puternic și o toxicitate cît mai redusă.

În principal s-au făcut studii asupra celor două sisteme monociclice care alcătuiesc nucleul biciclic de purină : pirimidina și imidazolul.



Pirimidina

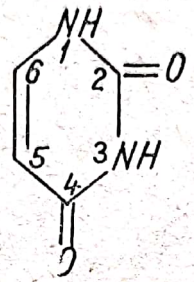
Imidazolul

Seria care conține grupul pirimidinic (diazinele și aminouracilii) și seria care conține grupul triazinic (formoguanaminele) au fost în centrul atenției. S-au făcut mai puține cercetări asupra derivaților din seria imidazolului.

Scanned with OKEN Scanner

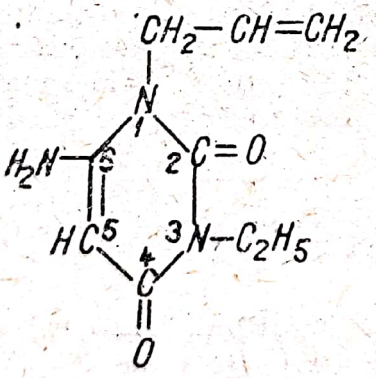
PIRIMIDINELE
(Aminouracilii — Diazinele)

Cînd se face sinteza xantinelor (după metoda Traube), unul din intermediarii obligatori este aminouracilul. Popesch şi Schroeder au făcut sinteza cîtorva preparate cu legături 6-aminouracilice, dovedind în 1951 că aceşti intermediari au proprietăţi diuretice. Iată formula uracilului (tetrahidropirimidinodionă-2,4) :

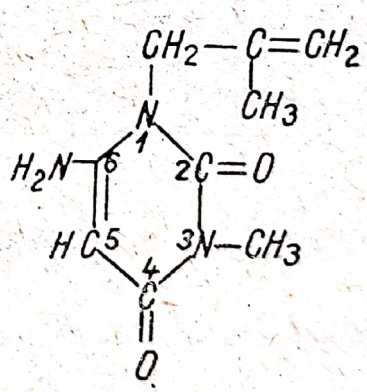


Uracil

S-a constat că unele disubstituiri în poziţiile 1 şi 3 dau naştere la produşi cu activitate diuretică, mai ales 1-alil-3-etil-6-aminouracil sau aminometradina (mictina, katapyrina, SC_{3497} — Searle) şi 1-metalil-3-metil-6-aminouracilul sau aminoizometradina (rolicton sau SC_{3656} — Searle), după cum au arătat Settel (1957) şi Jose şi Wood (1958).



Aminometradina sau mictina

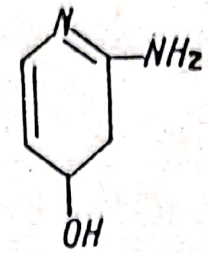


Aminoizometradina sau rolicton

Interesant din punct de vedere chimic este faptul remarcat de Sprague (1958) : interschimbul substituenţilor la cei doi nitrogeni ai ciclului pirimidinic dă naştere la o serie de compuşi care la animal diferă puţin în ceea ce priveşte activitatea lor diuretică, pe cînd 1-monosubstituitul are o activitate foarte mică sau este complet lipsit de activitate.

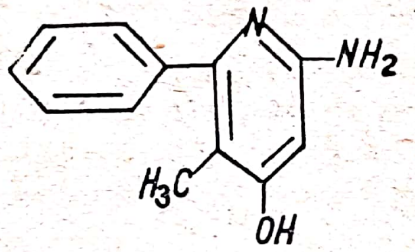
Scanned with OKEN Scanner

În afară de aceşti compuşi, au fost studiaţi şi derivaţii izocitozinici substituiţi în poziţiile 4 şi 5. S-a pornit de la izocitozina (2-amino-hidroxipirimidina) :



Izocitozina

Dintre aceşti derivaţi, cel mai activ este cel de care s-a ocupat van Arman (1954) : 2-amino-4-hidroxi-5-metil-6-fenilpirimidina sau $SC_{3\ 858}$ care s-a dovedit că are un rol diuretic şi la om.



$SC_{3\,858}$

Dintre ceilalţi derivaţi ai izocitozinei (dialcoil-5-6-izocitozina ; alcoil-5-fenil-6-izocitozina ; izomerul lui $SC_{3\ 858}$ etc.), care au fost studiaţi la animal, numai unul singur s-a dovedit a avea activitate diuretică : alcoil-5-fenil-6 izocitozina (van Arman, 1954). Ceilalţi derivaţi s-au dovedit fără eficacitate. S-a constatat că din punctul de vedere al relaţiilor dintre structură şi activitate are importanţă esenţială prezenţa grupului NH_2 în poziţia 2. Dacă grupul —OH este înlocuit, activitatea diuretică pare să diminueze.

MECANISM DE ACŢIUNE

Aminouracilii ar fi similari ca mecanism de acţiune cu diureticele xantinice şi în primul rînd cu teofilina (după Ford, 1958). Ca eficacitate însă, aminouracilii sînt diuretice cert superioare xantinelor (Wainfeld şi colab., 1958). De asemenea sînt mai bine toleraţi din punct de vedere gastro-intestinal, mai ales aminoizometradina.

Efectul lor cel mai important constă într-o eliminare crescută echimoleculară de ioni sodiu şi clor, foarte probabil reducînd reabsorbţia lor la nivelul tubului proximal. Apa se elimină secundar. S-a presupus chiar, ca şi pentru diureticele mercuriale, că ar interveni asupra grupărilor —SH ale sistemelor enzimatice, dar acest fapt nu a fost

confirmat. Acțiunea asupra ionilor de potasiu este mult mai mică în dozele obișnuite și nu este evidentă o excreție crescută de potasiu decît la doze mari, probabil secundară eliminării de sodiu. Nu pare să fie influențată excreția urinară de bicarbonat, fosfat și amoniac și de aceea pH-ul urinar nu este modificat. Hemodinamica renală și filtrarea glomerulară nu sînt influențate. Eliminarea de apă și electroliți este însă evidentă numai la bolnavii edematoși. Nu produc modificări în echilibrul electrolitic al organismului, nu au efecte cardio-vasculare și nici asupra sistemului nervos central.

Acțiunea diuretică începe la aproximativ 2—4 ore de la administrarea medicamentului și atinge un maximum la 6 ore. Durata acestei acțiuni este de aproximativ 12 ore.

Așa cum a arătat Ford, după doze relativ mici de aminometradină sau aminoizometradină, apare toleranță la acțiunea lor diuretică. Eliminarea de sodiu este mai mare în prima zi și scade rapid în zilele următoare. A 5-a zi, eficacitatea diuretică este foarte mică sau chiar dispare complet. De asemenea, hiponatremia, hipocloremia ca și hipopotasemia scad remarcabil eficiența acestor medicamente.

Pe lîngă potența lor, care este destul de redusă, aminouracilii nu sînt lipsiți de efecte secundare, mai ales gastro-intestinale. Pentru aceste motive, utilizarea lor în practică este destul de mică.

PREPARATE. POSOLOGIE

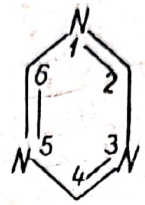
Mictina (aminometradina) se folosește în doze de 400 mg/zi. Acțiunea ei este mai puternică la doze mai mari (800 mg/zi), dar în acest caz frecvența manifestărilor secundare crește puternic. Chiar și la 400 mg/zi, la aproximativ 30—50% din bolnavi apar grețuri, vărsături și diaree.

Rolictonul (aminoizometradina) este mai puțin toxic și produce accidente gastro-intestinale în proporție mai mică. Totodată însă are și o potență mai redusă ca a mictinei. De aceea se folosește în doze mai mari: 800—1 600 mg/zi.

Scanned with OKEN Scanner

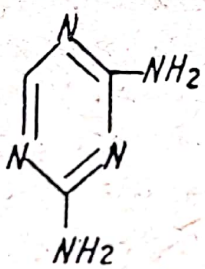
FORMOGUANAMIDELE
(Derivații triazinici)

Formula de bază este aceea a triazinei (triazina simetrică sau simtriazina) :



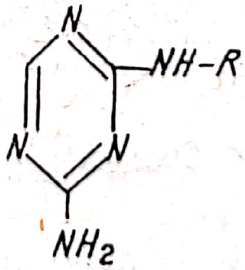
1,3,5 triazină

De la această formulă s-a ajuns la 2,4-diamino-1,3,5-triazină sau formoguanamina :



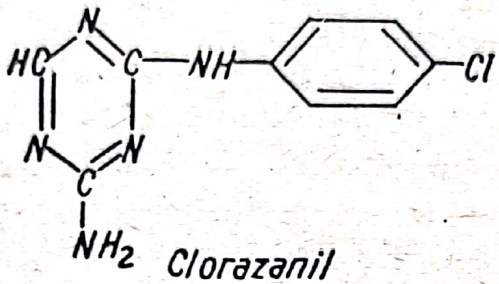
2-4 diamino-1,3,5 triazina

Proprietățile diuretice puternice ale acestui preparat ($SC_{1\,430}$) erau cunoscute mai de mult, fiind semnalate de Lipschitz și Hadidian (1944). Nu a putut fi însă folosit în practică, fiind totodată foarte toxic. Ulterior însă s-a făcut monosubstituirea unuia din grupurile amino, dînd naștere la compuși de tipul general :



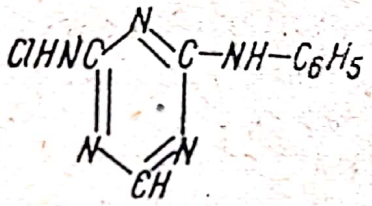
care au acțiune diuretică. Cînd *R* este un grup aril, activitatea diuretică este mult potențată. Compusul 2-p-cloranilo-4-amino-1,3,5-triazină, clorazanil, orpidan, da-

quin, neourofort, Riker 545, SUF-3 195 sau $SC_{5\,586}$ a intrat în practică; sinteza lui a fost realizată de cercetătorii maghiari Szabo, Clauder şi Magyar (1953):



Clorazanil

În studiile efectuate asupra altor triazine, Kagawa şi van Arman (1958) au sintetizat şi un alt preparat înrudit: amanozina sau opturon, mai puţin răspîndit decît precedentul:



Amanozina

MECANISM DE ACŢIUNE

Mecanismul lor de acţiune nu este încă perfect elucidat. Aceste preparate produc o sporire a eliminărilor echimolare de sodiu şi de clor. Deşi Ford (1958) socotea că pot produce şi o eliminare de potasiu, această acţiune este negată de majoritatea autorilor (Frank şi Dentler, 1958). Ba chiar, în unele cazuri, triazinele diminuează pierderea de potasiu produsă de alte diuretice, ca de exemplu de acetazolamidă. În perioada excreţiei maxime de sodiu, aşa cum au arătat Ford şi colab. (1958), eliminarea de amoniac este suprimată, dar după o perioadă de 12 ore concentraţia amoniacului creşte. Eliminarea de bicarbonat este aproximativ 1/4 din cea a clorului. Aciditatea titrabilă şi pH-ul urinar nu sînt modificate (Frank, Schmidt, 1958). După 5 zile de administrare consecutivă de clorazanil, Ford (1958) nu a constatat nici o modificare importantă a electrolitemiei.

Scanned with OKEN Scanner

Faptul cel mai important din activitatea formoguanaminelor şi care le deosebeşte de celelalte diuretice îl reprezintă eliminarea mare de apă, între diureza propriu-zisă şi salureza propriu-zisă neexistînd o relaţie paralelă. Într-adevăr, concentraţia substanţelor în soluţie este mai mică decît după alte diuretice, motiv pentru care s-a sugerat că triazinele ar acţiona direct asupra eliminării de apă, inhibînd reabsorbţia de apă în tubul distal (Esch-Haeger, 1958).

Dacă eliminarea de sodiu este luată drept criteriu, atunci triazinele trebuie considerate ca fiind mult mai puţin eficace decît diureticele mercuriale, dar dacă se face comparaţia pornind de la cantitatea de urină eliminată, ele pot să se apropie şi chiar să întreacă potenţa mercurialelor. De altfel, administrarea bucală este urmată de o eliminare de apă mai mare decît cea de sare, pe cînd injecţia intravenoasă produce un efect invers.

Din punct de vedere teoretic, discuţiile în jurul triazinelor sînt interesante prin problemele pe care le ridică această acţiune asupra eliminării de apă şi asupra scăderii eliminărilor de potasiu urinar. S-a sugerat astfel că acţiunea triazinelor s-ar exercita pe de o parte la nivelul tubului proximal (asupra reabsorbţiei de ioni sodiu şi clor), pe de altă parte la nivelul tubului distal (asupra reabsorbţiei facultative de apă şi a secreţiei active de ioni de potasiu). Fără să se poată preciza încă prin care mecanism au această acţiune asupra reabsorbţiei de apă, s-au emis ca ipoteze o inhibiţie asupra secreţiei de hormon antidiuretic hipofizar sau o inhibiţie asupra tubului distal care nu ar mai fi receptiv la acţiunea acestui hormon.

În ceea ce priveşte reducerea eliminărilor urinare de potasiu, majoritatea ipotezelor sugerează o acţiune antagonistă a triazinelor asupra hormonilor steroidici care reţin sodiul şi elimină potasiul. Prin acest mecanism ele s-ar apropia de spirolactone. Inhibarea pierderilor de potasiu are loc şi în cazul unei filtrări mai crescute de potasiu. Se pare că astfel triazinele intervin în mecanismul de schimb între ionii de sodiu şi cei de potasiu. De altfel, la animal (la şobolan), după 2—3 săptămîni de administrare continuă, această acţiune de inhibare a secreţiei de potasiu se însoţeşte cu o creştere moderată a eliminării de bicarbonat, o scădere a amoniogenezei şi a acidităţii titrabile. Concomitent se reţin fosfaţi şi sub-

Scanned with OKEN Scanner

stanţe azotate, iar hemodinamica renală diminuează. Aceste efecte nu se observă însă la om (Lacroix şi Leusen, 1962), unde pH-ul urinar şi aciditatea titrabilă urinară nu sînt influenţate.

În sfîrşit, triazinele posedă în anumite circumstanţe şi acţiune antidiuretică şi anume în cursul unei diureze apoase, urmare a unei încărcări puternice cu apă, precum şi în cursul diabetului insipid. Această proprietate rămîne neexplicată. Se aseamănă din acest punct de vedere cu clorotiazida, dar spre deosebire de aceasta, triazinele sînt în mod obişnuit mai ales diuretice şi mai puţin saluretice. Efectul antidiuretic persistă la animalul hipofizectomizat, dar este necesar ca insuficienţa corticosuprarenală consecutivă să fie corectată prin administrare de cortizon sau de mineralcorticoid.

Acţiunea preparatelor triazinice diuretice apare la o oră după administrare peroralã. În 8 ore s-au resorbit 50% din tubul digestiv, iar în 24 de ore 80% din doza ingerată se elimină prin urină (Kühn, 1957).

Triazinele nu sînt lipsite de acţiuni secundare, ele mai păstrînd ceva din toxicitatea formoguanaminei. Dintre acestea trebuie menţionată în primul rînd scăderea (reversibilă) a filtratului glomerular şi a fluxului renal plasmatic. Consecutiv se notează o creştere a ureei sanguine. Sînt autori (Lacroix şi Leusen, 1962) care atribuie chiar o uşoară acţiune nefrotoxică acestor medicamente. Pentru acest motiv sînt contraindicate la bolnavii care au o suferinţă renală şi ori de cîte ori fluxul renal sanguin este diminuat. În sfîrşit, la 10% din bolnavi apar tulburări gastro-intestinale care impun oprirea tratamentului.

PREPARATE. POSOLOGIE

Nu s-au impus încă ca tratament de rutină.

Clorazanilul sau *orpidanul* se administrează 750—1 000 mg/zi, în tablete de 250 mg. După Kagawa şi Arman (1958), produce o diurează de 5 000 de ori mai mare ca aceea declanşată de uree şi de 40—80 de ori mai mare ca aceea care urmează administrării de teofilină.

Amanozina sau *opturanul* pare mai eficace, recomandîndu-se pentru acest motiv doze mai mici : 150—450 mg/zi (150 mg×1—3 ori pe zi).

ANTAGONIȘTII ALDOSTERONULUI

Existența unui hormon cortico-suprarenal cu acțiune foarte importantă asupra metabolismului hidrolectrolitic a fost intuită încă înainte ca Simpson și colab. să poată izola, în 1954, aldosteronul. Odată existența lui confirmată, aldosteronul a oferit un larg teren de cercetare, deoarece mai mult de 95% din activitatea mineralcorticoizilor se datorește aldosteronului și fiindcă tulburări primare sau secundare ale secreției de aldosteron au fost incriminate în numeroase afecțiuni.

Aldosteronului i s-a atribuit, ca rol principal, menținerea constantă a volumului sanguin prin reglarea eliminărilor renale de sodiu și de apă. Mecanismul prin care aldosteronul determină reabsorbția de sodiu la nivelul tubilor este încă complet necunoscut; singurul fapt cert este acela că în lipsa lui o cantitate abundentă de sodiu se elimină în urină, în timp ce secreția unei cantități importante de aldosteron va determina o reabsorbție tubulară intensă, chiar a ultimelor urme de sodiu din filtratul glomerular. S-a constat că secreția de aldosteron a zonei glomerulare a corticosuprarenalei variază în principal cu oscilațiile volumului plasmei circulante și că este secretat mai mult aldosteron în hipovolemie și invers, mai puțin ori de cîte ori cantitatea plasmei circulante crește. Intervin de asemenea concentrațiile sodiului și potasiului din plasmă, și anume: hiponatremia și hiperpotasemia stimulează secreția de aldosteron, pe cînd hipernatremia și hipopotasemia o inhibează (Mach și Müller, 1959). Șocul traumatic, șocul după arsuri și alte stări de *stress* puternic pot de asemenea să excite secreția de aldosteron.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre acești stimuli care reglează secreția de aldosteron cel mai important este, fără îndoială, în condiții fiziologice, scăderea concentrației de sodiu din lichidele extracelulare, deoarece o reducere de numai 2—3 mEq/l a concentrației acestui cation va face să crească de cîteva ori nivelul secreției de aldosteron. Invers, o creștere a concentrației sodiului cu 2—3 mEq/l reduce secreția de aldosteron tot de cîteva ori (Guyton, 1961).

Astfel vor exista variații în secreția aldosteronului ori de cîte ori se vor modifica volumul circulant și concentrațiile celor doi ioni în urma ingestiilor lichidiene, a perfuziilor, în stare de sete consectivă transpirațiilor, flebotomiilor, hemoragiilor, diareelor, a evacuărilor de lichide din cavitățile naturale etc. Influență importantă au și variațiile în repartițiile sîngelui în diferite teritorii, prin intermediul cărora intervin asupra secreției de aldosteron unii factori fiziologici ca, de pildă, schimbările de poziție (ortostatism-clinostatism) și modificările de amplitudine respiratorie, care produc deplasări în patul venos al membrelor inferioare, al pielii și al vaselor toracice. Astfel se înțelege de ce repausul la pat poate întîrzia, în unele cazuri, apariția edemului și se explică rolul pe care îl are poziția corpului asupra eficacității diureticelor.

Secreția corticosuprarenală este sub dependență hipofizară, dar sînt îndoieli dacă hormonul secretat de hipofiză și care declanșează secreția de aldosteron ar fi identic cu ACTH sau ar fi vorba de o adreno-glomerulotropină ca hormon diferit (Davies și colab., 1960). Pe de altă parte, aldosteronul este secretat în urma impulsurilor cu punct de plecare în hipotalamus (probabil în nucleul supraoptic și nucleul paraventricular), iar, după unii autori, această influență ar fi mai importantă decît aceea hormonală. În felul acesta, secreția aldosteronului are un mecanism de reglare oarecum diferit de cel al hidrocortizonului și poate asemănător cu cel al hormonului antidiuretic (Farrell, 1958).

Variațiile de volum circulant sînt înregistrate de anumiți receptori de volum, deocamdată ipotetici, situați probabil în atrii și la joncțiunea arterială tiro-carotidiană (Gauer și Henry, 1956; Bartter și colab., 1960), iar după Tobian chiar în peretele arteriolelor glomerulare. După alți autori, această acțiune cu punct de plecare renal s-ar exercita prin intermediul angiotensinei, întrucît s-a cons-

tatat proprietatea acestei amine presoare de a declanșa secreție de aldosteron. Relația între angiotensină și aldosteron ar explica intervenția acestui mineralocorticoid în hipertensiunea arterială. Se pare că receptorii arteriali și mai ales cei tiro-carotidieni ar fi sensibili nu numai la modificările globale ale masei plasmatice, ci și la scăderi ale tensiunii arteriale diferențiale (Gann și colab., 1960). Impulsurile către hipotalamus pornesc de la acești receptori și declanșează astfel secreția de aldosteron. Aceasta, la rîndul ei, determină o creștere a reabsorbției de sodiu la nivelul tubilor renali, retenție de electroliți care produce și o retenție de apă, efectul final fiind o mărire a volumului lichidului extracelular. În această retenție de apă intervine și hormonul antidiuretic, secretat la rîndul lui ca urmare a măririi osmolarității lichidului extracelular.

Sediul de acțiune a aldosteronului este în principal la nivelul tubului distal, deși sînt unii autori (ca, de pildă, Thomas și Bartter; Guyton, 1961) care admit o intervenție cel puțin parțială a aldosteronului și asupra mecanismului de reabsorbție proximală a ionului de sodiu. La nivelul tubului distal, aldosteronul intervine asupra tuturor celor trei mecanisme de reabsorbție a ionului de sodiu: a) mecanism direct de reabsorbție a sodiului, împreună cu ionul clor, b) mecanism de schimb cu ionii de hidrogen și c) mecanism de schimb cu ionii de potasiu. Aldosteronul mărește astfel reabsorbția distală de sodiu, consecutiv căreia se reabsoarbe și clor și apă, iar concomitent cresc eliminarea urinară de ioni de potasiu și aciditatea titrabilă a urinii.

Se înțelege că diureticele care modifică volumul circulant, ca și nivelul sodiului și al potasiului în sînge vor declanșa o secreție mai mare de aldosteron, iar hormonul va neutraliza parțial acțiunea diureticelor în ceea ce privește eliminarea de sodiu (Mach și Müller, 1961). În schimb, atît hormonul, cît și majoritatea diureticelor și, în primul rînd, benzotiadiazinele au comun acțiunea de a crește eliminarea de potasiu.

În patologie se disting un hiperaldosteronism primar, consecutiv unei hiperplazii tumorale corticosuprarenale și un hiperaldosteronism secundar. Hiperaldosteronismul primar este rar, iar retenția de apă și de electroliți nu este pe primul plan al tabloului clinic. După Conn (1961), al cărui nume îl poartă sindromul hiperaldosteronismului

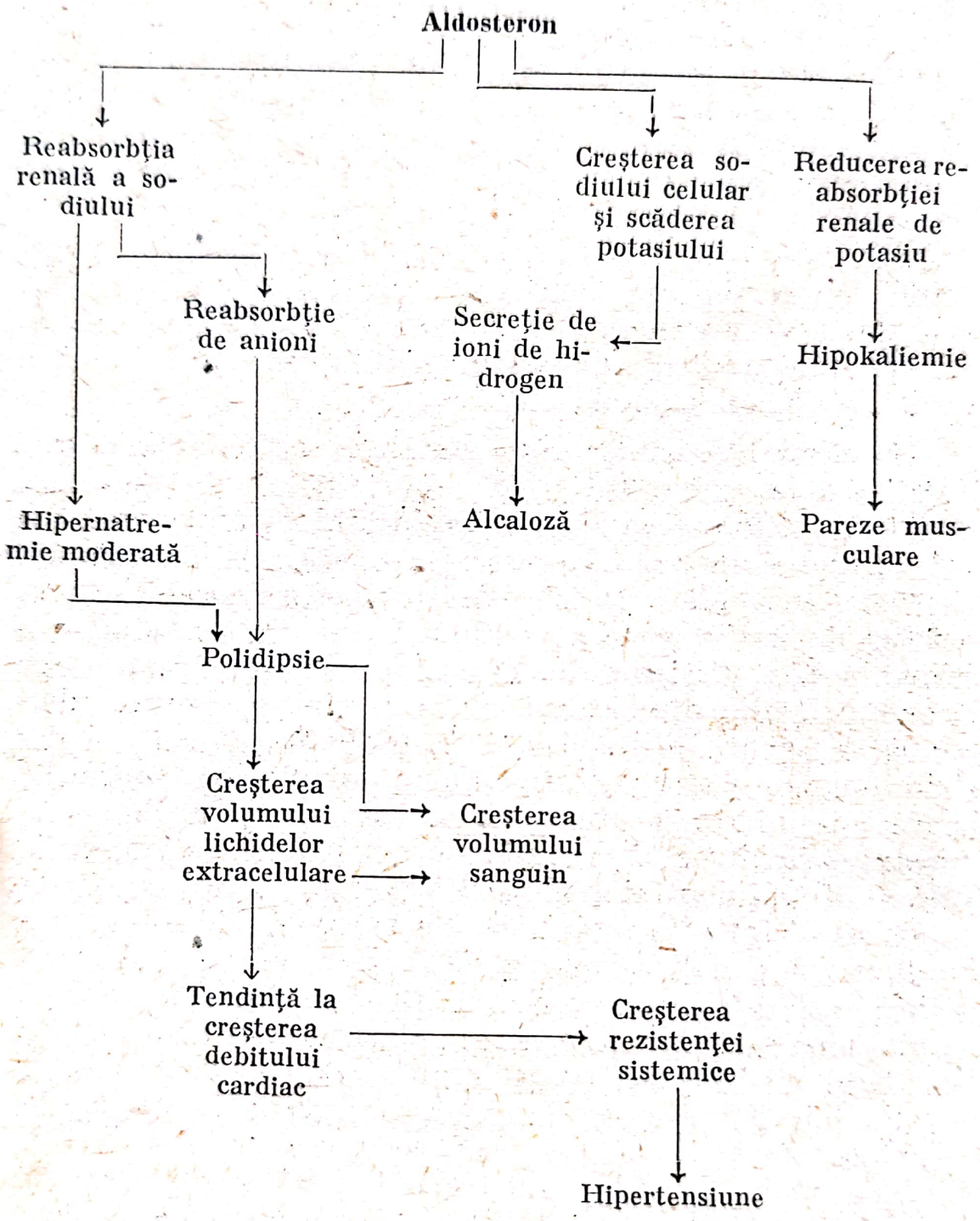
Scanned with OKEN Scanner

primar, cînd simptomatologia clinică este completă, cuprinde astenie (continuă sau episodică), paralizii periodice, parestezii, cefalee, tetanie, poliurie (în principal nocturnă), polidipsie, hipertensiune arterială. Semnele de laborator utile pentru stabilirea diagnosticului sînt: hipokaliemie, hipernatremie, alcaloză, creşterea aldosteronului urinar liber (dar valorile hormonilor 17-cetosteroizi şi 17-hidroxicorticosteroizi urinari rămîn normale), proteinurie discretă (persistentă sau intermitentă), urină constant neutră sau alcalină, hipostenurie şi poliurie, rezistente atît la restricţia de apă, cît şi la vasopresină, potasiurie remarcabilă, cu o reducere foarte pronunţată a natriuriei etc. Mai des însă nu se întîlneşte simptomatologia completă, ci este mai redusă, deoarece şi tumorile sînt mai rare decît hiperplaziile moderate.

În hiperaldosteronismul secundar, tabloul clinic este dominat de tulburarea hidroelectrolitică, de prezenţa edemelor. Diferenţele între hiperaldosteronismul primar şi cel secundar în ceea ce priveşte existenţa sau absenţa edemelor se explică, în mare măsură, prin deosebirile proceselor de reabsorbţie a sodiului la nivelul tubului proximal. Astfel, în hiperaldosteronismul primar se reabsoarbe proximal 85% din sodiul filtrat prin glomeruli, deci ajung suficient de mulţi ioni de sodiu la nivelul tubului distal pentru a face schimb cu ionii de potasiu, aceştia din urmă eliminîndu-se împreună cu apa. În hiperaldosteronismul secundar însă, reabsorbţia proximală de ioni sodiu este mult mai mare şi astfel cantitatea de sodiu care ajunge în tubul distal este mai mică. Se va reabsorbi direct mai mult sodiu şi o dată cu sodiul se vor reabsorbi şi clorul şi apa, condiţii care favorizează în mod deosebit apariţia şi mai ales agravarea edemelor (Thomas şi Bartter, 1961). În ciuda unei creşteri considerabile a totalului cantităţii de clor în lichidul extracelular, concentraţia lui scade, deoarece concomitent se absoarbe o proporţie mai mare de bicarbonat decît în mod normal. Astfel, creşterea clorului în lichidele extracelulare este consecinţa unei creşteri a volumului de lichid extracelular şi nu a măririi concentraţiei de clor. Reiese din cele de mai sus că în hiperaldosteronismul secundar, încă înainte ca hormonul să intervină la nivelul tubului distal, are loc — ca dereglare iniţială — mărirea reabsorbţiei de sodiu la nivelul tubului proximal. Se înţelege astfel că aldosteronul în exces are

Scanned with OKEN Scanner

o participare importantă în patogeneza edemelor, dar numai de permanentizare și agravare a acestora, fiindcă nu pare să constituie cauza primară a retenției hidrosaline.



Schema prezintă cele trei acțiuni principale ale aldosteronului și acțiunile secundare rezultante (după Guyton, 1961).

Însăși declanșarea secreției de aldosteron presupune, în toate aceste cazuri, o cauză primară care să dea naștere hipovolemiei, de obicei prin fuga de lichid din circulație în spațiile interstițiale și în cavitățile naturale, deoarece:

Scanned with OKEN Scanner

a) permeabilitatea membranei capilare este crescută în urma inflamației sau hipoxemiei; b) a scăzut presiunea coloidosmotică a plasmei, în timp ce aceea a lichidului extravazat a crescut; c) s-a mărit foarte mult presiunea hidrostatică din lumenul vaselor și (sau) d) repartiția sîngelui circulant este anormală, prin acumularea lui în unele teritorii, ca de exemplu în teritoriul port. Hipersecreția de aldosteron urmărește să compenseze hipovolemia creată, dar retenția de sare și de apă de obicei accentuează în aceste condiții acumularea în spațiile interstițiale și cavitățile naturale, încheindu-se astfel un cerc vicios. Hiperaldosteronismul secundar intervine în mod categoric pentru o acumulare rapidă de lichid, dar acțiunea lui diminuează cînd edemul devine staționar (Trüniger, 1960). Reiese clar că tratamentul diuretic, care urmărește să reducă edemul, va fi în parte contracarat de hiperaldosteronism și aceasta cu atît mai mult, cu cît de obicei este vorba de bolnavi supuși concomitent regimului desodat.

Din cele de mai sus reiese importanța hiperaldosteronismului secundar pentru persistența și agravarea retenției de apă și de sare în majoritatea bolilor edematoase, precum și rezistența la terapia diuretică produsă de excesul secreției de aldosteron.

A fost firească tendința de a se urmări combaterea hiperaldosteronismului secundar în aceste stări. Unii autori au preconizat îndepărtarea chirurgicală a glandelor suprarenale (Henley și colab., 1960), intervenție care este însă periculoasă, ținînd seama de starea bolnavilor în momentul indicației, ca și de perspectivele ulterioare ale acestor adrenalectomizați. Mai puțin periculoasă este utilizarea antagoniștilor aldosteronului, dintre care: 1) unii inhibează sinteza aldosteronului (amfenona, metopirona), iar alții 2) neutralizează sau „inversează" acțiunea aldosteronului asupra nefronului distal (spirolactona).

1. INHIBITORII SINTEZEI ALDOSTERONULUI

AMFENONA B

S-a constatat că amfenona B se opune sintezei corticoizilor, împiedicînd hidroxilarea corticosteroizilor în poziția 11-β și s-a nădăjduit că în felul acesta se va micșora cantitatea de aldosteron secretat. Într-adevăr, amfenona B

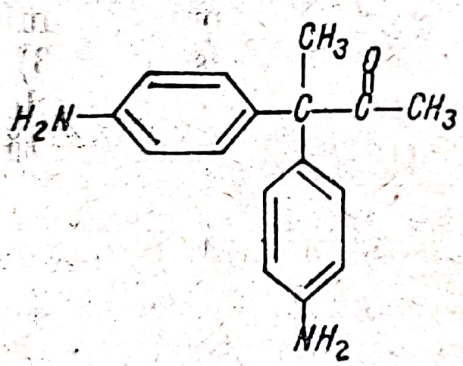
Scanned with OKEN Scanner

administrată în doză de 6 g/zi creşte diureza, atît la bolnavii cu edeme, cît şi la indivizii normali, dar numai în prezenţa unei glande corticosuprarenale cu activitate normală.

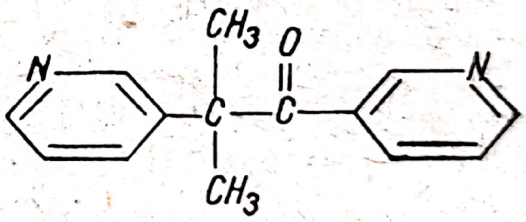
A trebuit să se renunţe însă la folosirea în terapeutică a amfenonei B, deoarece are numeroase efecte secundare (este antiestrogen, antitiroidian, are acţiune progestantă) şi fiindcă s-a dovedit toxică şi a produs accidente serioase în momentul întreruperii tratamentului (Justin-Besançon şi colab., 1960).

METOPIRONA

Acelaşi grup de cercetători care au sintetizat amfenona au obţinut un alt compus — metopirona, metirapona sau *SU-4 885* — care, avînd aceeaşi acţiune de oprire a hidroxilării corticosteroizilor în poziţia 11-β, s-a dovedit mai puţin toxic (Gaunt, 1959). Într-adevăr, administrarea peroralã a 1,5—2 g metopironă, zilnic, scade în mod apreciabil cortizolul (hidrocortizonul) circulant şi aldosteronul.



Amfenona B



Metopirona

Cu toate acestea, metopirona administrată nu produce nici un efect diuretic, atît la normali, cît şi la bolnavii edematoşi, ci, dimpotrivă, creşte retenţia de sare şi de apă. Această acţiune aparent paradoxală a metopironei, sortită a fi un diuretic, se explică prin faptul că diminuarea cantităţii de hidrocortizon circulant are ca urmare o secreţie excesivă de ACTH. Consecinţa excesului de corticotrofină va fi o producţie sporită de 11-dezoxicortizol sau compusul S al lui Reichstein şi de 11-dezoxicorticosteron sau cortexon, secreţia de aldosteron şi hidrocortizon fiind împiedicată din pricina blocării de 11-β-hidroxilare. Este posibil să fie secretat în exces şi precursorul

Scanned with OKEN Scanner

aldosteronului, dar deocamdată acesta nu este încă cunoscut (Jenny şi colab., 1962). Din punctul de vedere al retenţiei de sodiu (şi de apă), mineralocorticoizii secretaţi în exces sînt însă mai activi decît aldosteronul, ceea ce explică de ce metopirona administrată singură nu produce diureză.

Pentru a împiedica geneza mineralocorticoizilor amintiţi este necesară diminuarea secreţiei excesive de corticotrofină, astfel încît pentru a se obţine un efect diuretic trebuie să se administreze: 1) metopironă (care previne secreţia de aldosteron); 2) prednison (care inhibează secreţia de ACTH şi deci secreţia de compus S şi de cortexon); 3) un diuretic benzotiadiazinic (care combate retenţia moderată de sare produsă de prednison), după schema:

1,5 g metopironă + 15 — 30 mg prednison + 25 — 50 g hidroclorotiazidă.

După cum se vede, se administrează doze relativ mari de prednison (sau dexametazon 2—5 mg), ceea ce constituie un mare dezavantaj, cu atît mai mult, cu cît această asociere, dificil de manipulat, nu reduce pierderile de potasiu, fiind vorba de două medicamente (prednisonul şi hidroclorotiazida) care sporesc potasiuria (Wilson, 1963). Pentru aceste motive, terapia aceasta asociată a fost repede părăsită, cariera de diuretic a metopironei fiind de scurtă durată.

În schimb, metopirona s-a dovedit utilă ca test diagnostic în endocrinologie, deoarece creşterea concentraţiilor plasmatice de 17-hidrocorticosteroizi (nehidroxilaţi în poziţia 11-β) şi de 17-cetosteroizi urinari în urma administrării medicamentului reprezintă o dovadă că axul hipofizo-suprarenal funcţionează în mod normal şi, dimpotrivă, absenţa acestor creşteri are semnificaţie patologică. Pentru a se preciza dacă aceasta se datoreşte unei insuficienţe suprarenale sau hipofizare, se administrează ACTH care în caz de răspuns normal exclude insuficienţa cortico-suprarenală şi o indică pe cea hipofizară. Metopirona pare să fie astfel testul cel mai bun şi cel mai direct pentru explorarea rezervelor hipofizare în corticotrofină. De asemenea, metopirona permite un diagnostic diferenţial între sindromul Cushing de natură hipofizară şi sindromul Cushing de natură cortico-suprarenală, deoarece numai în primul caz există răspuns prin secreţie de mineralocorticoizi atît la metopironă, cît şi la ACTH (Froesch şi colab.,

Scanned with OKEN Scanner

1959; Jenkins şi colab., 1959; Liddle şi colab., 1960; De Gennes şi colab., 1961).

Prezentăm în scheme, după Gaunt (1959), interrelaţia normală dintre secreţia de ACTH şi cea de hidrocortizon,

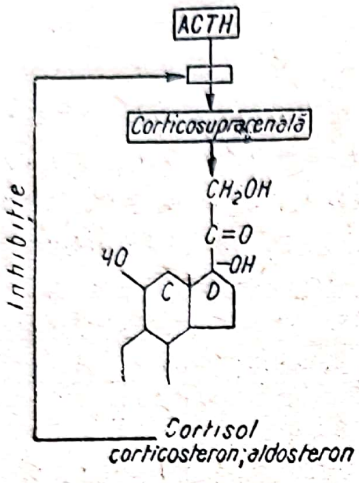
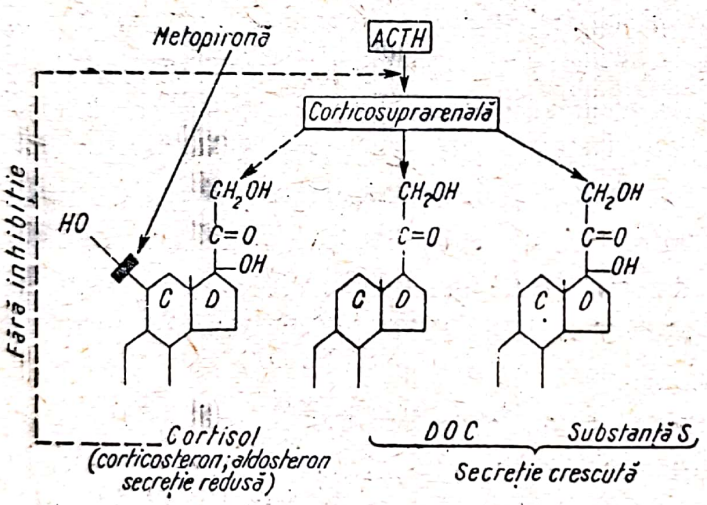


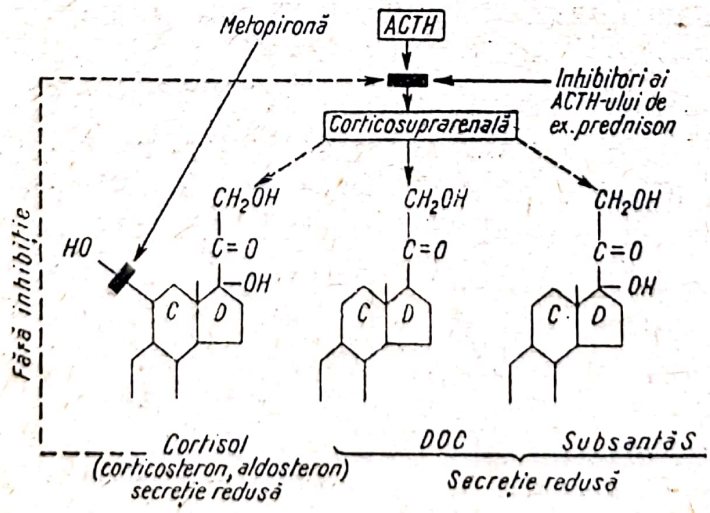
Fig. 13. — Schema I.

Interrelaţia normală dintre secreţia de ACTH şi producerea de cortizol (hidrocortizon); există un echilibru între efectul stimulant al ACTH-ului şi acţiunea inhibitoare a cortizolului.



Schema a II-a.

Blocarea hidroxilării în poziţia 11-β prin metopironă restrînge formarea de 11-OH corticosteroizi; scăzînd nivelul sanguin al cortizolului (hidrocortizon), producţia de ACTH creşte şi, astfel, cu toată scăderea secreţiei de aldosteron, rezultă o secreţie crescută de steroizi care reţin sare: cortexonă (DOC) şi dezoxicortizolul (compusul S).



Schema a III-a.

Aceeaşi situaţie ca în schema a II-a, dar, prin administrarea în plus de prednison, se împiedică hipersecreţia de cortexonă (DOC) şi de dezoxicortizol (compusul S), rezultînd o natriureză crescută (după Gaunt).

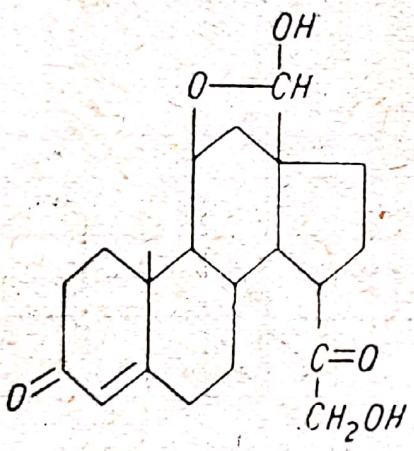
precum şi dereglarea acestei interrelaţii în caz de administrare de metopironă (fig. 13).

Scanned with OKEN Scanner

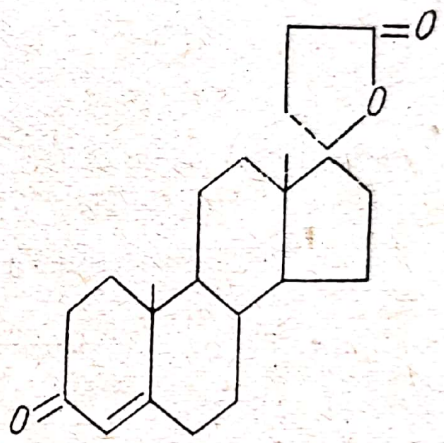
Au mai fost citate ca substanţe corticoinhibitoare, dimetilaminoantipirina (şi unele din derivatele sale), unele tiosemicarbazone, precum şi Δ-4- colestenona, dar deocamdată nici una dintre acestea nu s-a dovedit suficient de eficace şi lipsită de acţiuni toxice secundare.

2. SPIROLACTONELE

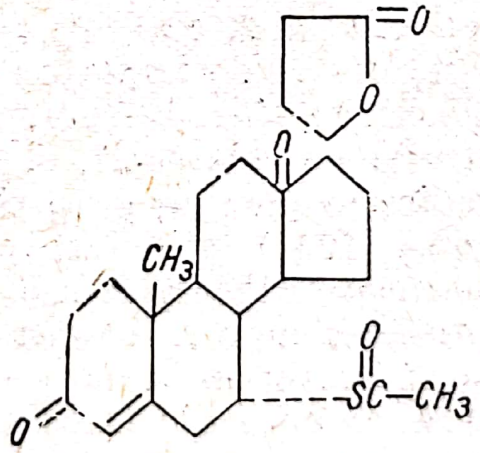
Cercetări întreprinse în 1957, în special de către Kagawa şi colab., au arătat că unele lactone steroidice manifestă o acţiune antagonistă aldosteronului la nivelul tubului



Hemiacetatul de aldosteron



SC-5233
3-(3-oxo-17 β-hidroxi-4-androsten 17α yl) propionic acid γ lactonă



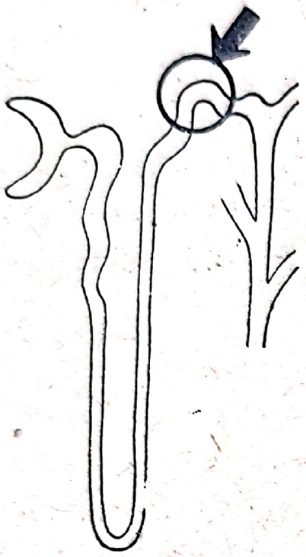
SC-9420
(aldactona)

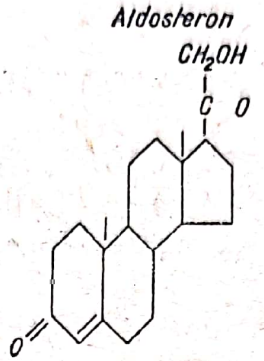
distal renal, probabil prin mecanism competitiv, dată fiind similitudinea de formulă chimică. Într-adevăr, atît aldosteronul, cît şi lactonele steroidice conţin cinci cicluri

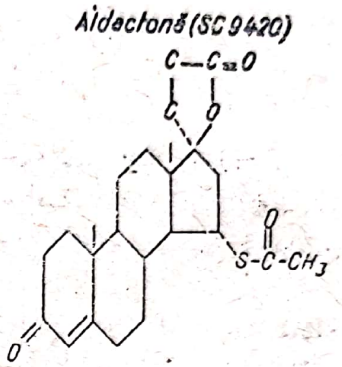
Scanned with OKEN Scanner

ale ciclopentenofenantrenului, o dublă legătură în Δ-4 şi o funcţie oxigenată la nivelul C_3.

Primul dintre antagoniştii aldosteronului de natură lactonică, care a fost sintetizat, *SC-5 233* [3-(3-oxo-17







	Urină						Plasmă			
	Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	NH_4^+	Ac Tit.	Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-
Aldost.	⇩	⇩	↓	—	↑	↑	↑	↓	—	—
Spirolact.	⇧	⇩	↑	—	↓	↓	↓	↑	—	—

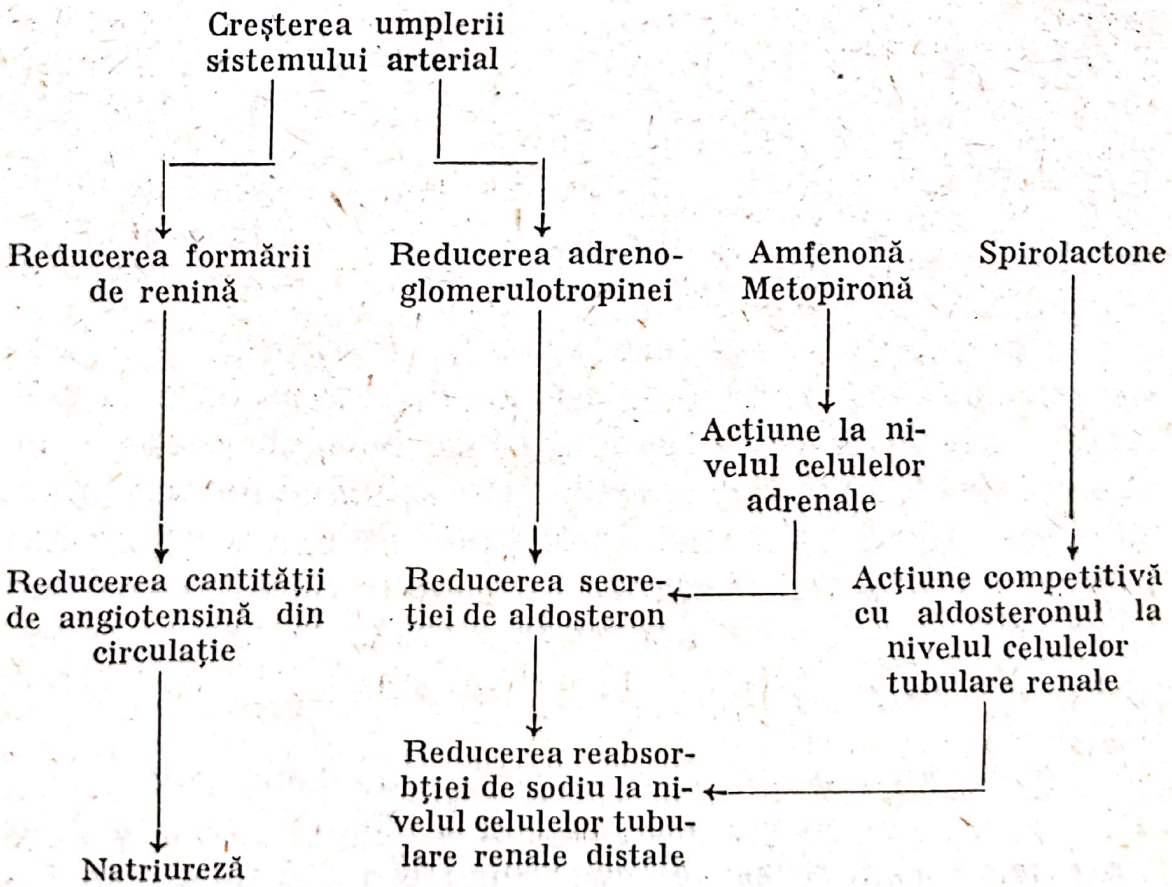
Fig. 14. — *Spirolactone*: structura chimică a aldosteronului şi a aldactonei, sediul probabil de acţiune a aldactonei şi influenţele asupra eliminărilor urinare şi asupra echilibrului plasmatic al electroliţilor (după Lacroix-Leusen).

β-hidroxi-4-androsten-17 α -il) propionic acid γ-lactonă] era activ numai pe cale parenterală şi prezenta şi un efect de tip progesteronic destul de important. Pentru aceasta *SC-5 233* a fost înlocuit cu *SC-8 109* (derivat analog 19-nor), mai puternic, activ şi pe cale orală, şi în cele din urmă cu *SC-9 420*, care are în plus un grup tioacetil în poziţia 7 (Cella şi Kagawa, 1957) şi a fost comercializat sub denumirea de *aldactonă*. Aldactona are asupra celorlalte spirolactone proprietatea de a fi tot atît de activă pe cale orală ca şi pe cale parenterală, deoarece, fiind fin dispersată, este absorbită complet din intestin. Aldactona, datorită acestui fapt, este de patru ori mai eficace decît *SC-8 109* cînd ambele medicamente sînt administrate pe cale orală (Gantt, Gochman şi Dyniewicz, 1962; Noel şi Leahy, 1962).

Acţiunea spirolactonei. Deoarece spirolactonele sînt antagonişti competitivi ai aldosteronului, acţiunea lor se

manifestă la nivelul tubului renal distal şi în sens contrar efectului acestui hormon, aşa cum reiese din figura 14. Astfel, administrarea de aldactonă va creşte eliminarea de sodiu şi ca urmare de clor şi de apă şi, dimpotrivă, va diminua eliminarea de potasiu, amoniac şi fosfat, precum şi aciditatea titrabilă a urinii (urina devenind mai puţin acidă sau chiar alcalină), atît la normali, cît şi la edematoşi. Efectele urinare ale spirolactonei sînt, firește, mai evidente la edematoşi, deoarece există dependenţă directă între eficacitatea aldactonei şi cantitatea de aldosteron de inhibat (Lacroix şi Leusen). Astfel, spirolactona nu va putea să-şi manifeste acţiunea la suprarenalectomizaţi sau la addisonieni, dar va fi în mod deosebit de eficace cînd există un hiperaldosteronism secundar şi cînd la nivelul tubului distal renal ajunge o mare cantitate de ioni de sodiu (Edmonds, 1960; Shaldon, McLaren şi Sherlock, 1960). Se înţelege astfel că în urma diureticelor care împiedică reabsorbţia proximală a ionilor de sodiu, ca de pildă tiazidele şi mercurialele, spirolactona va avea acţiune maximă, potenţînd apreciabil activitatea acestora.

Prezentăm modificat, după Lacroix şi Leusen (1962), o schemă a acţiunii inhibitorilor aldosteronului:



Scanned with OKEN Scanner

Acțiunea spirolactonei este nulă aspura filtratului glomerular, ca și asupra irigației renale, iar atunci cînd filtratul glomerular este mult redus, eficacitatea spirolactonelor, ca și a majorității celorlalte diuretice, încetează (Justin-Besançon și colab., 1960).

Spirolactona produce în unele cazuri diureză, chiar atunci cînd este administrată singură, dar cel mai indicat este să se asocieze aldactona cu un diuretic din grupul mercurialelor sau de preferință din cel al tiazidelor. Astfel, potența este mult mai mare și, în plus, această asociere este utilă, întrucît diminuează pierderea nedorită de potasiu, incidentul cel mai neplăcut al terapiei benzotiadiazinice. Se poate face și o triplă asociere: spirolactonă-benzotiadiazină-diuretic osmotic, de preferință manitol, 200 g intravenos, soluție 10% în perfuzie intravenoasă lentă, timp de 6 ore (Sherlock și colab., 1961); sau altă triplă asociere o reprezintă următoarea: spirolactonă-benzotiadiazină-hormon glucocorticoid (de preferință prednison, cu acțiune minimă asupra retenției sodate). Aceste triple asocieri sînt utile în cazuri de diminuare a filtratului glomerular și la hiponatremici. Nu se știe încă precis cum acționează glucocorticoizii, existînd mai multe ipoteze: prin creșterea filtratului glomerular, prin inhibiție asupra secreției de aldosteron sau, mai probabil, prin scăderea secreției de ACTH (sau de glomerulotrofină hipofizară), care face să diminueze producția de hormon mineralocorticoid (Rado și colab., 1959). În sfîrșit, în cazuri de edeme refractare la terapia spirolactonă-benzotiadiazină se poate asocia și triamterenul, dar în aceste cazuri este obligatorie supravegherea riguroasă a potasemiei.

Între debutul tratamentului și apariția primelor efecte ale spirolactonelor există o perioadă de latență de 2—4 zile, astfel încît acțiunea este minimă la început și crește pe măsură ce tratamentul se continuă, atingînd un maximum de obicei după 5—7 zile de terapie. Pentru a se explica această perioadă de latență s-a sugerat că aldactona are o acțiune cumulativă, dovadă că în unele cazuri o creștere a dozelor ar permite să se scurteze această latență (Drăghici, 1963).

Dozele uzuale de aldactonă sînt de 300—500 mg/zi, în 3 prize, dar se poate ajunge și la 800—1 200 mg, fără ca prin aceasta să se observe o mai proastă toleranță din

Scanned with OKEN Scanner

partea bolnavilor. Sînt autori (Liddle, 1958; Justin-Besançon şi colab., 1960; Cranston şi Juel-Jensen, 1962 etc.) care nu au observat nici un fel de incident, nici după o administrare mai îndelungată a aldactonei şi în doze relativ mari. Se descriu totuşi, de către alţi autori (Gantt şi Ecklund, 1962; Traissac şi colab., 1963), unele acţiuni secundare, ca, de exemplu, torpoare, ameţeli, cefalee şi o uşoară accentuare a pilozităţii, dar apariţia acestora nu este frecventă. Poate fi administrată la hepatici, deoarece nu are acţiune hepatotoxică, nu creşte amoniemia şi nu produce depleţie potasică. Fără îndoială că atunci cînd spirolactona este asociată cu benzotiadiazina şi mai ales cu triamterenul sînt necesare supravegherea şi corectarea eventualelor tulburări hidroelectrolitice consecutive (hiponatremie, hiperkaliemie, fenomene de deshidratare), mai ales la bolnavi în stare severă, aşa cum sînt ciroticii în faza finală, deosebit de labili la orice modificări bruşte ale homeostaziei. Deshidratarea puternică este de evitat de asemenea şi la cardiaci, deoarece, după Traissac şi colab. (1963), ar putea favoriza apariţia trombozelor vasculare. Rar, la cirotici în stare foarte gravă, diureza declanşată are un efect defavorabil, deoarece, prin prăbuşirea filtratului glomerular, poate declanşa sindromul terminal al hiperkaliemiei-hiperazotemiei-oliguriei.

Nu există unanimitate de păreri dacă în timpul administrării spirolactonei în asociere cu un diuretic tiazidic mai este necesară sau nu administrarea suplimentară de potasiu. La majoritatea bolnavilor, după corectarea deficitului iniţial de potasiu, nu mai este utilă administrarea acestuia, ba ea ar putea fi chiar periculoasă în unele cazuri (la cardiaci), chiar la doze relativ mici de spirolactonă (Lacroix şi Leusen, 1962). Alţi autori însă, printre care Shaldon (1961) şi Ross (1961), socotesc că în ciroza hepatică pierderile de potasiu sînt mai mari decît poate să le reechilibreze administrarea de aldactonă şi recomandă, ca în asemenea cazuri, să se suplimenteze tratamentul cu clorură de potasiu, sub controlul repetat al kaliemiei. Ross recomandă chiar 6 g de clorură de potasiu/zi, socotind că în felul acesta potenţează eliminarea de sodiu, punct de vedere dificil de admis însă, ştiind că doze mai mari de 3 g clorură de potasiu/zi pot spori secreţia de aldosteron şi aşa excesivă (Griebk şi colab., 1962), iar pe de altă parte sînt relativ riscante în practică.

Scanned with OKEN Scanner

Se asociază spirolactonă în tratamentul stărilor edematoase, de regulă cînd celelalte diuretice au devenit ineficace din pricina hiperaldosteronismului, fapt care poate fi sugerat de o scădere a natriuriei sub 3—5 mEq. În mare se poate spune că indicațiile majore ale spirolactonei — ca singur diuretic și mai ales ca potențator al diureticelor tiazidice — sînt :

— edemele de origine hepatică, în care există un pronunțat hiperaldosteronism secundar, atît din pricina hipovolemiei produsă de ascită și de stagnarea sîngelui în teritoriul port, cît și datorită faptului că ficatul deficient este incapabil să metabolizeze aldosteronul ; de altfel, hipopotasemia spontană și accentuată de diuretice benzotiadiazinice face utilă administrarea aldactonei (Vesin și colab., 1960 ; Justin-Besançon și colab., 1960 ; Brunet, 1961 ; Sherlock, 1959 și 1961 ; Shaldon și colab., 1960 ; Henley și colab., 1960 ; Holub și Jeiler, 1960) ;

— în sindromul nefrotic, atunci cînd corticoizii nu mai sînt eficienți sau sînt contraindicați, deși, ca și hormonii corticoizi, și spirolactona poate provoca, ce e drept mai rar, o insuficiență renală cu hiperkaliemie (Dureux și colab., 1962) ;

— în insuficiența cardiacă, refractară la alte diuretice și la care există riscul hipokaliemiei în urma acestora (Justin-Besançon și colab., 1960 ; Cejka și colab., 1960 ; Perrin și Froment, 1961) ; nu trebuie uitat însă că în insuficiența cardiacă, hiperaldosteronismul secundar nu este așa frecvent (Gorlin, 1961) ;

— în edemele idiopatice (Romani, 1961).

Spirolactona se mai întrebuințează preoperator în tratamentul hiperaldosteronismului primar, precum și în diagnosticul diferențial al nefropatiilor cu pierdere de potasiu, deoarece în acest caz aldactona nu este capabilă să diminueze pierderile.

Spirolactona, asociată celorlalte diuretice și în primul rînd benzotiadiazinelor și clortalidonei, a fost întrebuințată și în tratamentul hipertensiunii arteriale, inițial, pentru combaterea pierderii de potasiu produsă de acestea. Spirolactona pare să posede însă și ea singură o acțiune asupra tensiunii arteriale, independentă de aportul de sodiu și de variațiile volemiei sub tratament (Holländer și colab., 1959 ; Cranston și Juel-Jensen, 1962). Proprietățile hipotensive ale spirolactonei au fost puse în legă-

Scanned with OKEN Scanner

tură cu problema hiperaldosteronismului atît în hipertensiunea arterială malignă, cît şi în cea benignă, precum şi cu rolul angiotensinei de a declanşa secreţia de aldosteron (Laragh şi colab., 1960 a şi 1960 b; Conn, 1961; Georgopoulos şi colab., 1961; Davis şi colab., 1961; Carpenter şi colab., 1961; Grieble şi Johnston, 1962 a şi 1962 b; Robel, 1962; Biron şi colab., 1962). Se pare că aldosteronul poate produce hipertensiune arterială, chiar în absenţa rinichilor, fapt care ilustrează că modificarea în dinamica circulatorie nu este în mod obligatoriu legată de acţiunea lor asupra tubilor renali. Aceasta a fost pusă în corelaţie cu proprietatea tuturor mineralocorticoizilor şi a aldosteronului, în special de a creşte concentraţia totală de sodiu în celulele organismului, reducînd concomitent concentraţia intracelulară de potasiu, efect care ar putea fi consecinţa, fie a unei modificări a permeabilităţii membranelor celulare, fie şi a unei dereglări a sistemelor de transport din membranele celulare. Este posibil ca această modificare celulară să explice o creştere a rezistenţei periferice consecutivă unui tonus mai mare al vaselor periferice sau unei receptivităţi sporite a lor la substanţe presoare. Deşi problema mecanismului de acţiune nu a putut fi clarificată pînă în prezent, spirolactona începe să fie folosită în tratamentul unor cazuri de hipertensiune arterială, alături de saluretice.

Eşecurile terapiei cu aldactonă pot fi datorite:

a) unui hiperaldosteronism excesiv; se ştie că spirolactona nu are nici o acţiune inhibitoare asupra secreţiei de aldosteron şi nu numai că nu reduce geneza acestui hormon, ci chiar o sporeşte, în urma eliminărilor de apă şi sodiu pe care le produce;

b) unei prăbuşiri a filtrării glomerulare, în care caz tot sodiul este reabsorbit în tubul proximal şi la nivelul tubului distal ajunge prea puţin sodiu a cărui reabsorbţie să fie inhibată;

c) cînd hipoproteinemia este marcată.

3. HEPARINA ŞI SUBSTANŢELE HEPARINOIDE

Asupra acţiunii antialdosteronice a heparinei şi a substanţelor heparinoide sînt relativ mai puţine publicaţii în literatură, faptul fiind datorit eficacităţii lor mai reduse din acest punct de vedere, cu toate că încă din 1955 s-a semnalat efectul natriuretic al heparinei, apărînd după o

Scanned with OKEN Scanner

perioadă de latență de 1—2 zile și continuînd 3 zile după întreruperea tratamentului (Majoor și colab., 1960; 1962). La mulți bolnavi se manifestă și o retenție moderată de potasiu și de ioni de hidrogen și acest mănunchi de acțiuni a sugerat o acțiune antagonistă aldosteronului.

Mai mult, despre mecanismul lor de acțiune, deocamdată nu se poate spune; lipsa diminuării concentrației 17-hidroxicorticosteriozilor și a 17-cetosteroizilor face improbabilă o inhibiție a secreției hormonale și nici nu s-a putut confirma ipoteza după care ar mări volumul circulant și ar deprima astfel, prin mecanismele de reglare, geneza aldosteronului (Cejka și colab., 1960). Nu s-a demonstrat nici o acțiune directă asupra celulelor tubulare renale, în sensul că s-ar neutraliza astfel acțiunea locală a aldosteronului, ca în cazul spirolactonei, și nici nu apar leziuni de tip hipertrofic ale glandei suprarenale în urma administrării de heparină și heparinoide în doze mari la animale, așa cum se întîmplă în cazul amfenonei B. S-a mai sugerat că heparina și heparinoidele ar combate formarea și transportul adrenoglomerulotropinei sau că s-ar combina cu angiotensina într-un complex nedializabil și astfel ar diminua concentrația acestei substanțe în plasmă, despre care se crede că ar declanșa secreția de aldosteron (Jacques și colab., 1960).

În afară de heparină s-au mai studiat proprietățile diuretice ale substanțelor înrudite, alte polizaharide sulfurate (Schlatmann și colab., 1960). Astfel s-a dovedit că *trombocidul* (polisulfat de xilen semisintetic, cu greutate moleculară de 3 000) ar fi nu numai anticoagulant, ci și un natriuretic important. De asemenea au mai fost cercetate: *Ro-1 8307*, *SN-175* (un acid hialuronic sulfatat, cu greutate moleculară mare), *SP-54* (un produs de depolimerizare a trombocidului, cu greutate moleculară de numai 2 000, fiind format probabil din numai 6—7 unități de xilen polisulfat) — care s-au dovedit a fi puternic diuretice; în schimb, *Ro-1 4727* (condroitin-sulfatul A) și *Ro-1 2232* (β-heparina) au un rol foarte redus în ceea ce privește eliminarea de sodiu (Cejka și colab., 1960).

INHIBITORII HORMONULUI ANTIDIURETIC

Rolul hormonului antidiuretic este fără îndoială secundar, în comparație cu cel al aldosteronului, deoarece se pare că modificarea inițială se exercită prin intermediul variațiilor de concentrație a sodiului în sînge. Astfel, ori de cîte ori, ca urmare a acțiunii aldosteronului, natriemia crește

presiunea osmotică se va mări, fapt care va determina stimularea osmoreceptorilor, deocamdată cu o localizare insuficient precizată. De la osmoreceptori pornesc stimuli pentru a declanșa secreția de hormon antidiuretic prin intermediul nucleilor supraoptici, știut fiind că astăzi sediul genezei nu mai este localizat în retrohipofiză, în realitate aci fiind doar depozitul de hormon. Hormonul antidiuretic, prin mărirea (ipotetică) a permeabilității tubului distal pentru apă, scade diureza și crește retenția de apă în organism.

S-au încercat ca diuretice substanțe care să aibă acțiune inhibitoare asupra hormonului diuretic, în majoritate prin legarea lor cu hormonul și apariția unui complex inactiv. Astfel se citează *lizin-vasopresina* și *arginin-vasopresina*. De asemenea se descrie *izoglutamina*, un analog structural al oxitocinei și căruia i s-a atribuit o acțiune inhibitor-competitivă, mai puțin însă din punctul de vedere al diurezei de cît din cel al acțiunii presoare. Deocamdată acestea au un interes pur teoretic.

Scanned with OKEN Scanner

TRIAMTERENUL

Triamterenul, SKF-8 542 sau *dytac*, este un diuretic relativ recent introdus, interesant din mai multe puncte de vedere (Wilson, 1963). În primul rînd, ca formulă : este un derivat de pteridină, puternic fluorescent (2,4, 7-triamino-6-fenilpteridina), diferențiindu-se astfel din punct de vedere chimic de celelalte diuretice expuse. În al doilea rînd — ca acțiune — fiind apropiat spirolactonei, fără a fi însă un atagonist al aldosteronului, așa cum s-a crezut la început (Liddle, 1961).

Într-adevăr, triamterenul, atît la normali cît și la edematoși, produce o eliminare echivalentă de sodiu și clor, însoțită de apă, conform legilor osmotice. În același timp însă, pierderea urinară de potasiu diminuează (atît potasiuria spontană a bolnavilor cît și aceea declanșată de alte diuretice—în primul rînd de benzotiadiazinice—cu care triamterenul poate fi administrat concomitent). Din punctul de vedere al retenției de potasiu, triamterenul întrece eficacitatea spirolactonei. În același timp crește excreția de bicarbonat, iar aciditatea titrabilă urinară scade, astfel încît urina devine mai alcalină.

Aceste rezultate obținute în urma administrării triamterenului sugerează un sediu distal de acțiune (Laragh și colab., 1961 ; Donnely și colab., 1962), în principal asupra mecanismelor de schimb dintre ionii de sodiu, pe de o parte, și ionii de potasiu și de hidrogen, pe de altă parte. Reabsorbția distală de sodiu este astfel diminuată.

Aceste efecte contrare acțiunii aldosteronului au fost inițial socotite, ca și în cazul spirolactonei, ca datorindu-se unei acțiuni inhibitoare (poate chiar competitive) asupra

Scanned with OKEN Scanner

hormonului corticosuprarenal (Crosley şi colab., 1961; 1962). Acest punct de vedere nu a putut fi însă confirmat, întrucît: a) triamterenul îşi păstrează eficacitatea şi la animalele cărora li s-a făcut dublă suprarenalectomie, precum şi la bolnavii suferind de insuficienţă cortico-suprarenală, deci în absenţa aldosteronului; b) de asemenea, acţiunea triamterenului se manifestă şi în cazul unei ingestii crescute de clorură de sodiu, deşi este ştiut că aceasta micşorează apreciabil secreţia de aldosteron; c) administrarea concomitentă de spirolactonă şi de triamteren, în doze de eficacitate maximă, potenţează acţiunea fiecăruia dintre aceste medicamente, sugerînd astfel că mecanismul lor este diferit (Baba şi colab., 1962 a; 1962 b). Astfel, triamterenul se apropie de triazine, avînd ca şi acestea o acţiune directă asupra nefronului distal, în urma căreia rezultă o inhibiţie a mecanismelor de schimb ionic de la nivelul tubului distal (Hico şi Krueck, 1961). Spre deosebire de triazine însă, triamterenul este, din acest punct de vedere, mult mai eficace şi totodată mai puţin toxic. Trebuie precizat, că, deşi creşte eliminarea de bicarbonaţi şi creşte pH-ul urinar, această acţiune nu pare să se exercite prin blocarea anhidrazei carbonice, diferenţiindu-se astfel de acetazolamidă şi diureticele înrudite (Wilson, 1963).

Triamterenul se administrează pe cale orală. Absorbţia şi eliminarea lui pot fi urmărite relativ uşor, deoarece fiind vorba de o substanţă fluorescentă, urina capătă această proprietate. Astfel s-a constatat prezenţa diureticului în urină la aproximativ 2 ore de la ingestie, iar dispariţia fluorescenţei urinare se notează la 8 ore. O mică parte din triamteren nu este eliminată ca atare, ci în urma metabolizării sale în organism, proces prin care este transformat în alte substanţe fluorescente.

Triamterenul administrat singur, în doze de 100—200 mg/zi, este un diuretic cu eficacitate relativ slabă, comparat cu diureticele benzotiadiazinice şi mai ales cu diureticele mercuriale (Donnely şi colab., 1962). În schimb a fost folosit ca un potenţator al acţiunii benzotiadiazinelor, avînd ca acţiuni favorabile diminuarea pierderii de potasiu consecutivă acestor diuretice şi combaterea hiperuricemiei posttiazidice (Catell şi Havard, 1962). Pentru acest motiv, indicaţia primă a triamterenului a fost în trata-

Scanned with OKEN Scanner

mentul ascitei şi al edemelor de natură hepatică, în care hipokaliemia există de regulă (Shaldon şi Ryder, 1962).

Nu este toxic şi în doze de 100—200 mg/zi (în două prize) sau, chiar mai mult, bolnavii îl tolerează satisfăcător. Poate produce în unele cazuri o uşoară diaree. Mai rar dă naştere la hipotensiune arterială, somnolenţă (Donnely şi colab., 1962). Asupra rinichiului, scade filtratul glomerular (cu 30%), fapt care a fost confirmat prin efectuarea *clearance*-ului la creatinină şi care are drept consecinţă creşterea ureei sanguine în unele cazuri, mai ales cînd este administrat concomitent cu diureticele benzotiadiazinice. Pentru acest motiv se recomandă ca benzotiadiazinele şi triamterenul să fie administrate alternativ : o zi diureticul tiazidic, ziua următoare triamterenul. Această schemă de tratament a putut fi continuată timp îndelungat, fără a se nota creşteri supărătoare ale ureei (Baba şi colab., 1962 ; Wilson, 1963).

Acţiunea asupra filtratului glomerular şi aceea asupra retenţiei azotate nu se datoresc unui efect nefrotoxic, aşa cum se întîmplă în cazul triazinelor. Dovadă este faptul că întreruperea triamterenului readuce filtraţia glomerulară şi ureea sanguină la valorile normale, deci sînt modificări reversibile.

Reţinerea de potasiu în organism ridică, şi în cazul triamterenului (ca şi în cel al spirolactonei), problema dacă în timpul asocierii unui diuretic benzotiadiazinic cu triamterenul mai trebuie sau nu să se administreze potasiu suplimentar. Majoritatea autorilor răspund negativ la această întrebare (Baba şi colab., 1962 b ; Cattell şi Havard, 1962). Administrarea suplimentară de potasiu în cazul acestei asocieri medicamentoase de diuretice ar putea fi chiar periculoasă la cardiaci. Cu toate acestea, se pare că la cirotici pierderile de potasiu sînt atît de mari, încît triamterenul nu le poate compensa, motiv pentru care, cel puţin în unele cazuri, ar fi necesară şi suplimentarea cu clorură de potasiu (Shaldon şi Ryder, 1962).

În sfîrşit, în cazuri refractare la tratamentul asociat benzotiadiazinic-triamteren, se poate adăuga şi spirolactona, urmărindu-se însă cu grijă potasemia.

Scanned with OKEN Scanner

ALTE MEDICAMENTE DIURETICE

În acest capitol se vor expune o serie de medicamente care au acțiune diuretică, dar sînt mai puțin eficace decît celelalte droguri expuse pînă acum. În același timp, multe dintre ele nu se încadrează în înțelesul restrîns al noțiunii de diuretic, acțiunea lor fiind predominant extrarenală sau numai extrarenală. Potența lor mai redusă explică de ce sînt folosite de obicei ca potențatoare ale altor medicamente mai energice, sau de ce unele au fost aproape complet părăsite în practică.

RĂȘINILE SCHIMBĂTOARE DE CATIONI

Introduse în practică în anul 1946 (Dock), acestea au avut o carieră relativ scurtă. Au fost întrebuințate pentru a inhiba absorbția intestinală de sodiu. Din punct de vedere chimic sînt polimeri polistirenici care conțin — ca grup funcțional sau ca ion primar — unele grupări acide (SO_3H, COOH, OH-fenolici sau doar H^+, NH_4^+). În mediu apos, cationii se pot schimba cu cei similari din soluția înconjurătoare. Prezentăm, după Vorburger (1960), o secțiune într-o rășină schimbătoare de cationi (lanțul se poate prelungi, după voie, în ambele părți). Ionul primar este încercuit.

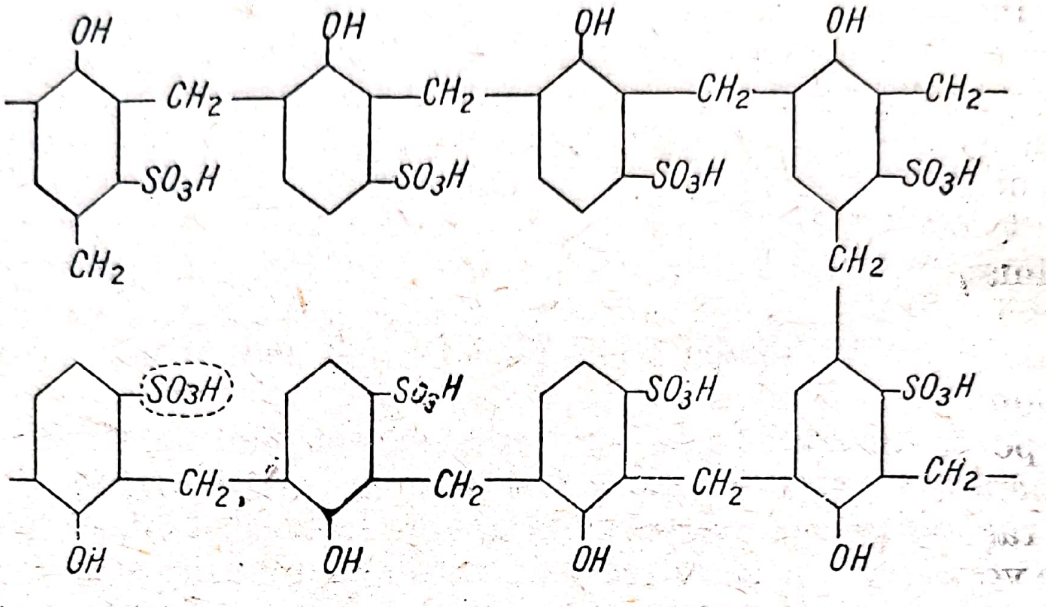
Pentru fiecare echivalent de ion absorbit de rășină se eliberează un echivalent de ion de aceeași sarcină. Procesul poate fi imaginat, după cum urmează (RC = rășină schimbătoare de cationi):

$$RC - H + K^+ \longrightarrow RC - K + H^+$$

sau

$$RC - K + Na^+ \longrightarrow RC - Na + K^+.$$

Afinitatea cationilor față de rășină este mai mare pentru potasiu, urmînd în ordine descrescîndă amoniul și sodiul. Cu toate acestea, intervenind „efectul concentrației relative a cationului" din tubul digestiv, rășina va fixa



mai mult sodiu decît potasiu, deoarece ionul sodiu predomină; totuși, are loc și o fixare, de loc neglijabilă, de potasiu. Cantitatea de electrolit fixat de 1 g rășină se numește „capacitatea de schimb" și depinde de structura macromoleculară a rășinii, de natura grupărilor acide, de unele caracteristici fizice (de exemplu, suprafața de reacție a rășinii), de durata de contact cu cationii (deci de timpul de tranzit intestinal) etc. Majoritatea rășinilor au o capacitate de schimb *in vitro* mult mai mare decît *in vivo*. Se apreciază că cele mai bune preparate pot fixa 1 mEq sodiu la 1 g rășină, de unde necesitatea administrării de doze mari.

După natura grupării acide, rășinile sînt împărțite în rășini sulfonice, carboxilice și fenolice. Cele mai folosite sînt rășinile carboxilice, deoarece au capacitate de schimb maximă la un pH neutru sau slab alcalin.

Eficacitatea diuretică a rășinilor care fixează sodiul este destul de redusă. În plus se pot produce hipokaliemie și hipocalcemie, potasiul și calciul fiind fixați de rășină și eliminați prin fecale. Liberarea ionului de hidrogen de către rășină și fixarea lui la clorul din intestin pot genera o acidoză hipercloremică, utilă în potențarea diureticelor mercuriale, dar riscantă la bolnavii cu insuficiență renală (Duncan și colab., 1953; Greenman și colab., 1953; Weston și colab., 1953). În plus, gustul lor nu este plăcut,

produc iritație gastrică (anorexie, greață și vărsături) diaree sau, dimpotrivă, la vîrstnici, constipații periculoase, prin formare de concrețiuni răşinoase intraintestinale.

Pentru a combate parțial unele din aceste efecte secundare s-au introdus și răşini mixte : o răşină acidă carboxilică în ciclu de hidrogen, amestecată cu o răşină în ciclu de potasiu și o răşină anionică (McChesney, 1951 ; Weston și colab., 1953). O astfel de răşină, care a fost folosită mai mult, în urmă cu 10 ani, este *carboresina* (Goodman și Gilman, 1960) — o răşină *carbacrilaminică* (87,5% răşină acidă poliacrilică 2/3 în ciclu de hidrogen, 1/3 în ciclu de potasiu și 12,5% răşină poliaminometilenică pentru schimb anionic). Astfel se evită spolierea organismului în potasiu și poate fi prevenită acidoza, dar totodată capacitatea generală de schimb cu ionii de sodiu este scăzută : 1 g de răşină fixează 1 mEq de sodiu, dar ingestia de sodiu nu are voie să depăşească 1,5 g/zi (3,7 g clorură de sodiu). Doza trebuie să fie apreciabilă, 16 g de 3 ori pe zi sau mai mult, răşina fiind amestecată cu unele alimente, sucuri de fructe sau suspendată în apă. S-a susținut că astfel ar fi permisă bolnavilor o alimentație întrucîtva mai bogată în sare (Sobotka, 1953), avantaj iluzoriu, deoarece răşina — prin iritația gastrică — scade mai mult apetitul decît l-ar putea stimula 3,7 g clorură de sodiu/zi. Introducerea salureticelor a determinat părăsirea aproape completă a răşinilor.

Mai recent s-a introdus o răşină schimbătoare de potasiu, care sustrage potasiul din tubul digestiv, schimbîndu-l cu ionul de sodiu. Se folosește în hiperkaliemiile insuficiențelor renale acute. Preparatul este un sulfonat de polistiren sodic (*Kayexalate*), administrabil în doze de 20—60 g/zi (în 4 prize), 60 ml apă fiind necesari pentru a dizolva fiecare 15 g de pudră. Răşina poate fi utilizată și în clismă : 4 clisme pe zi (40 g răşină în 200 ml apă pentru fiecare clismă). Mery și colab. (1963) au obținut rezultate satisfăcătoare în hiperkaliemiile moderate.

APA ȘI DIURETICELE OSMOTICE

Apa. Deși este adevăratul diuretic fiziologic, apa nu poate fi folosită în acest scop în clinică. Încercările de a produce diureză la cardiaci prin încărcare cu apă — aşa-

Scanned with OKEN Scanner

numita *cură Schemm* — au fost rapid părăsite. Adeseori, această cură poate fi periculoasă, ducînd la hiponatremia prin diluție. La edematoşi, creşterea filtratului glomerular este mai mică decît acumularea de apă în spațiul extracelular. Hipoosmolaritatea produsă de apă poate reduce secreția de hormon antidiuretic la normal, nu însă şi la bolnavii edematoşi, deoarece la aceştia, pe de o parte, secreția de adiuretină este în paralel cu aceea de aldosteron, iar pe de altă parte, inactivarea hepatică a hormonilor este deficitară în majoritatea cazurilor.

Sărurile de sodiu. În condiții fiziologice, creşterea cantității de ioni de sodiu în fluidul tubular poate depăşi capacitatea de reabsorbție, astfel cationul eliminîndu-se împreună cu apa. În acelaşi timp, creşterea concentrației de sodiu micşorează secreția de aldosteron. La bolnavi însă, tulburările de permeabilitate duc la acumularea de sodiu, ion hidrofil, în lichidul extracelular, provocînd o mărire a edemelor. De aceea sărurile de sodiu nu pot fi administrate ca diuretice, ci, dimpotrivă, se exclud din regim.

Sărurile de potasiu. Excesul de ioni de potasiu în urina tubulară proximală poate depăşi capacitatea reabsorbtivă, iar la nivelul tubului distal — unde funcționează pompa cuplată de ioni de sodiu, hidrogen şi potasiu — excesul ionilor de potasiu va inhiba reabsorbția ionilor de sodiu. Astfel, o parte din ionii de sodiu se vor elimina, împreună cu ionii de potasiu, într-o urină puternic alcalină (Berliner, 1951).

Folosirea în practică a sărurilor de potasiu ca diuretice presupune o integritate perfectă a funcției renale. Se întrebuințează clorura şi nitratul, ca şi bicarbonatul, acetatul şi citratul, mai puțin izolat, cît mai ales asociat în cursul terapiei cu alte diuretice care produc pierdere de potasiu şi este obligatorie suplimentarea cu acest electrolit. Bicarbonatul de potasiu a fost îndeosebi recomandat ca potențator al inhibitorilor anhidrazei carbonice.

Ureea. Este un diuretic osmotic caracteristic, deşi nu este un electrolit. Se ştie că diureticele osmotice substituie ionul sodiu cu un alt element la nivelul tubului proximal, astfel încît reabsorbția maximă de sodiu scade. În acelaşi timp, viteza de scurgere a fluidului prin nefron este sporită, încît procesele reabsorbtive sînt depăşite. Eliminarea

Scanned with OKEN Scanner

de sodiu creşte, chiar în caz de hiponatremie şi, concomitent, se elimină şi apa. Creşterea presiunii osmotice a lichidului extracelular are şi un rol deshidratant tisular, important pentru uree datorită marii ei difuzibilităţi, inclusiv la nivelul sistemului nervos central.

Ureea este de asemenea contraindicată atunci cînd funcţia renală este deficitară. Obişnuit se administrează pe cale orală cîte 20 g, de 2—5 ori/zi, în sucuri de fructe (reci), pentru a-i atenua gustul neplăcut. Ureea, deşi folosită mai de mult timp, a fost de cîteva ori uitată şi reluată apoi, mai ales în combaterea edemelor la cardiacii refractari la alte diuretice din pricina hiponatremiei. În ultimul timp, popularitatea ei este în creştere.

În plus, pe cale parenterală, ureea este utilă în tratamentul edemului cerebral. În Serviciul de terapie intensivă de la Spitalul de urgenţă „I. C. Frimu" se administrează ureea hipertonică în perfuzie lentă, 1 g/kilocorp. Flacoanele originale conţin 50 ml din soluţia de uree 60%, care în momentul perfuziei se amestecă cu 100 ml glucoză 33%.

Glucoza. Este de asemenea un diuretic osmotic, mai puţin eficace însă decît celelalte, deoarece parte din glucoză se metabolizează în organism şi astfel concentraţia hipertonică diminuează. Sînt necesare concentraţii mari, pînă la 50%, pentru a se obţine un efect diuretic osmotic bun, dar în asemenea cazuri există riscul local al *trombozelor venoase* şi cel renal al *tubulonefrozei osmotice*. Pentru a preveni primul risc s-au recomandat perfuzii prin cateter introdus direct în vena cavă (Shaw, 1959). Se pare însă, că prin aceasta, riscul tubulonefrozei osmotice sporeşte.

Trebuie precizat că apariţia tubulonefrozei osmotice nu este proprie glucozei concentrate, ci tuturor diureticelor osmotice, dar folosirea mai frecventă a glucozei a făcut ca numărul de cazuri să fie mai mare după această substanţă (Dimitriu şi Beroniade, 1963). Se pare că disfuncţia hepatică şi mai ales hiponatremia (în general hipoelectrolitemia) favorizează apariţia leziunilor renale. Dintre ipotezele patogenice exprimate, cea mai susţinută astăzi, după Dimitriu şi Beroniade (1963), este aceea care atribuie încărcarea cu apă a celulelor tubulare unei hipotonii plasmatice. Celulele tubulare tumefiate reduc lumenul, în formele medii, instalîndu-se o oligurie de scurtă durată, în formele severe o adevărată insuficienţă renală acută.

Scanned with OKEN Scanner

Zaharoza. A fost folosită de asemenea ca un diuretic osmotic. Deşi zaharoza are un efect osmotic mai mic decît o cantitate egală de glucoză (molecula de zaharoză fiind de două ori mai mare decît glucoza), acest efect este totuşi important şi mai îndelungat decît al glucozei, fiindcă zaharoza nu se metabolizează, iar reabsorbţia ei tubulară este practic neglijabilă. Se recomandă administrarea intravenoasă în soluţie 50% (100 ml). La noi, zaharoza nu s-a impus ca diuretic. De notat că şi acest tratament se însoţeşte de riscul accentuat al tubulonefrozei osmotice (Goodman şi Gilman, 1960).

Manitolul. Intrat relativ de curînd în terapeutică (fiind folosit iniţial numai în scop diagnostic, pentru stabilirea filtratului glomerular), manitolul este bine apreciat ca diuretic osmotic. Este netoxic, iar în tubi nu se reabsoarbe. Împiedicînd reabsorbţia proximală de sodiu permite unei cantităţi importante de cationi sodici să ajungă la nivelul tubului distal. Manitolul potenţează astfel acţiunea spirolactonei (Shaldon şi colab., 1960), fiind util în special în cazuri de hiponatremie. Se administrează în perfuzii intravenoase 50—100—200 g în soluţie 25%.

SUBSTANŢELE CARE CRESC PRESIUNEA COLOIDOSMOTICĂ

Albumina umană. Este cea mai bună dintre acestea. A fost introdusă de Thorn şi colab., în anul 1945. În ultima vreme, se foloseşte în special preparatul *albumisol* — albumină umană normală — în soluţie 25% sterilă şi *fără sare.* Creşte rapid presiunea coloidosmotică a plasmei şi astfel produce migrarea lichidului din spaţiile extravasculare în cel vascular. Dacă 20 ml din soluţia albumisol 25% se dizolvă în 100 ml soluţie glucoză 5%, se capătă pentru perfuzie un lichid izotonic şi izoosmotic. Ritmul perfuziei poate fi de 1 ml/minut. În hipoproteinemiile marcate se pot administra 50 g albumisol zilnic sau 100 g la două zile (Sherlock, 1959), dar există riscul hipervolemiei. Ulterior, tratamentul de întreţinere poate fi continuat cu 50 g săptămînal. Are o acţiune diuretică satisfă-

Scanned with OKEN Scanner

cătoare; prin hipervolemie produce o diminuare a secreției de aldosteron și poate combate lipsa de răspuns la diuretice instalată la bolnavii hipoproteinemici. Indicația majoră o constituie, de aceea, edemele de natură hepatică sau nefrotică. Din păcate, creșterea concentrației proteinelor plasmatice nu persistă timp îndelungat după oprirea perfuziei, îndeosebi la nefrotici.

Substituenții de plasmă. Sînt mai puțin utili decît albumisolul pentru a acționa ca diuretice în caz de hipoproteinemie. În plus, pot produce tubulonefroză osmotică. Concentrația proteinelor plasmatice scade de altfel în urma administrării lor și aceasta nu se explică numai prin hemodiluția produsă de pătrunderea în circulație a lichidului interstițial, ci se pare că și printr-o adevărată ieșire din circulație a proteinelor plasmatice (Goodman și Gilman, 1960), poate printr-o adaptare la hipervolemia produsă. Dintre substituenții plasmei se folosesc:

Dextranul. Este un polizaharid ramificat cu circa 200 000 u. glucoză, avînd o greutate moleculară de circa 40 000 000. Crește fluxul urinar, ca urmare a hipervolemiei produse. Rar poate provoca reacții alergice, de obicei benigne (prurit, urticarie, artralgii). La indivizii normali, incidența acestor reacții este sub 10% (Goodman și Gilman, 1960). Ca diuretic se administrează în soluție hiperoncotică (12%), fără clorură de sodiu. Acțiunea lui nefrotoxică este mică, dar eficacitatea este redusă în comparație cu albumisolul.

Gelatina. O soluție de gelatină 6% exercită o presiune coloidosmotică aproximativ egală cu a proteinelor plasmatice, crescînd volumul circulant prin pătrunderea fluidului din spațiul extracelular. Această acțiune durează 24—48 de ore, efectul diuretic manifestîndu-se mai ales în prima zi după perfuzie. Poate produce leziuni de tubulonefroză osmotică, dar acest accident este rar și aproape niciodată grav. Preparatele folosite ca înlocuitori de plasmă au o greutate moleculară de aproximativ 33 000. În scop diuretic, perfuziile de gelatină nu sînt utilizate decît rar. Unul din preparatele răspîndite la noi, ca substituent

Scanned with OKEN Scanner

de plasmă, se numeşte *plasmagel* şi are o concentraţie de 3 g gelatină fluidă modificată la 100 ml. Are dezavantajul că conţine şi 0,7 g clorură de sodiu la fiecare 100 ml.

SĂRURILE ACIDOGENE

Sînt folosite foarte rar singure, importanţa lor constînd în potenţarea diureticelor mercuriale. Cele mai utilizate săruri acidogene sînt clorura de amoniu, clorura de calciu şi nitratul de amoniu. Acţiunea lor diuretică se diferenţiază de aceea a diureticelor osmotice. Mecanismul diuretic se explică prin transformarea amoniului în uree (în cazul clorurii şi nitratului de amoniu) şi a excreţiei intestinale de calciu sub formă de fosfat sau de carbonat (mai rar prin depunerea lui în oase). Ionul Cl^- sau NO_3^- înlocuieşte ionul CO_3H^- care se elimină împreună cu sodiul şi apa. Apare astfel diureza, iar în sînge, acidoza hipercloremică (Goodman şi Gilman, 1960).

Clorura de amoniu produce o eliminare de sodiu şi de apă. Parte din sodiu va fi eliminat împreună cu CO_3H^- dislocat de clor, cealaltă parte împreună cu ionul clor filtrat în cantitate mare la nivelul glomerulilor. Eficacitatea clorurii de amoniu se epuizează însă în 1—2 zile. Acidoza creşte amoniogeneza, astfel încît clorul administrat în clorura de amoniu va fi combinat cu cantităţi din ce în ce mai mari de NH_4^+ pînă cînd se va excreta în urină o cantitate egală cu aceea ingerată. În acest moment, efectul diuretic încetează. Se administrează de regulă pe cale orală 6—12 g, zilnic, în fracţiuni divizate. Nu este lipsită de efecte secundare, mai ales gastrice (greţuri şi vărsături), motiv pentru care se preferă drajeuri enterosolubile, ca preparatul romînesc Diurocard. Poate produce uneori acidoză necompensată şi severă, cînd funcţia renală este deficitară. Este formal contraindicată la hepatici, deoarece poate declanşa encefalopatie portală.

Clorura de calciu este foarte puţin utilizată astăzi. A fost discutată în capitolul diureticelor mercuriale, fiind, cîteodată folosită ca potenţator al acestora.

Scanned with OKEN Scanner

Nitratul de amoniu poate produce methemoglobinemie şi pentru acest motiv a fost aproape complet părăsit în practică.

CORTICOIZII

Au fost întrebuinţaţi ca diuretice pentru că sporesc filtrarea glomerulară şi pentru că diminuează secreţia de aldosteron (Fabre şi colab. 1958). Li s-a atribuit, de asemenea, în trecut, şi o acţiune inhibitoare asupra acţiunii aldosteronului la nivelul tubilor renali, dar aceasta nu a fost demonstrată.

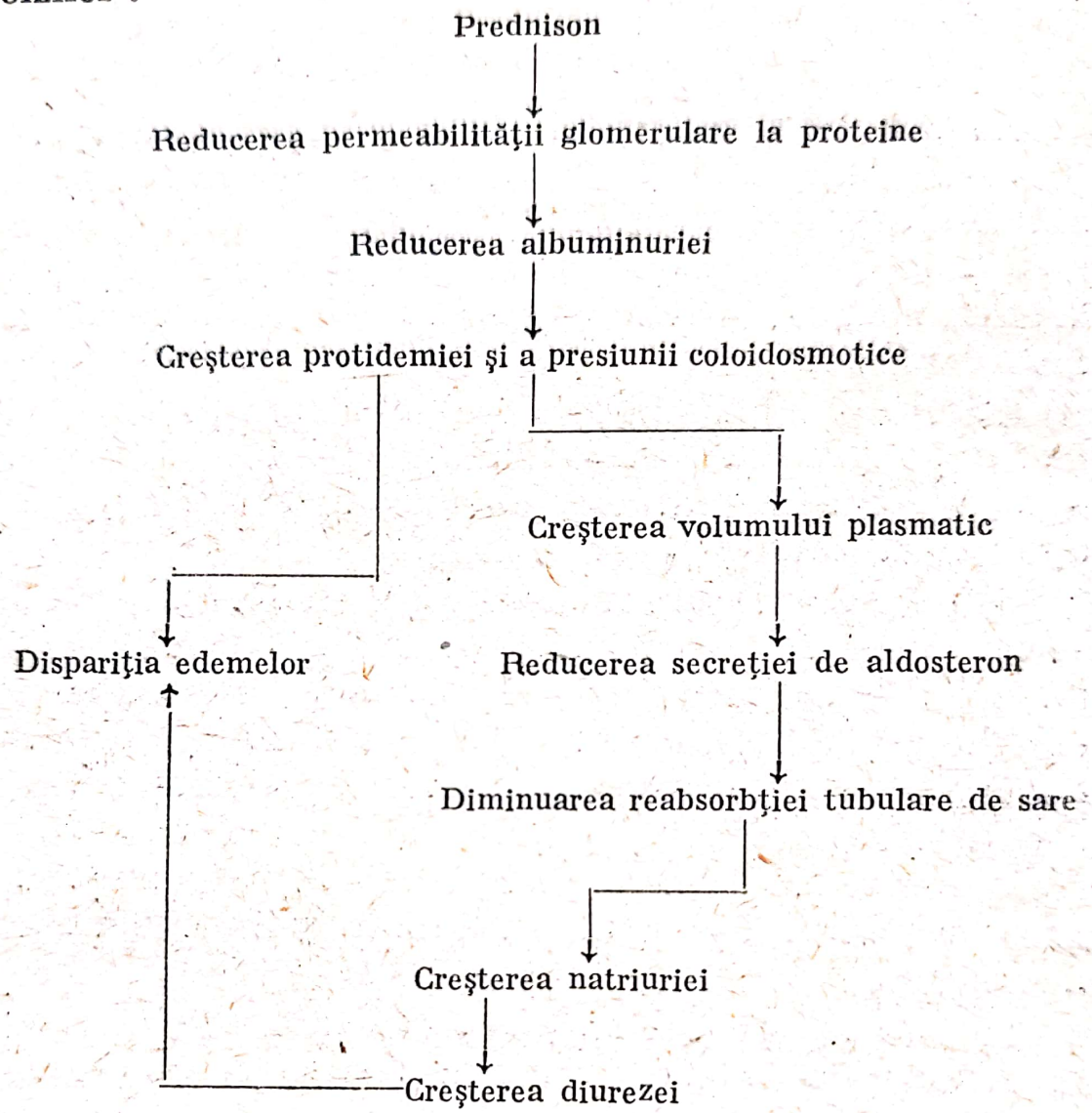
Corticoizii produc în principal eliminare de apă şi sînt mai puţin saluretici. Uneori însă, cînd scăderea aldosteronului a putut fi obţinută, eliminarea de sodiu poate fi apreciabilă (Müller şi colab. 1956).

Se folosesc preparatele care reţin cît mai puţin sodiul — de tipul Δ - cortizonului (prednison), Δ - hidrocortizonului — metilprednisolonul, medrolul, triamcinolonul, decadronul, dectancal etc. (Raynaud, 1961). Creşterea filtrării glomerulare este urmarea măririi, de scurtă durată, a volumului circulant şi poate a debitului cardiac. Pentru acest motiv, prednisonul poate fi folosit ca potenţator al unor diuretice, aşa cum s-a arătat pentru diureticele mercuriale.

În ceea ce priveşte acţiunea de combatere a secreţiei de aldosteron, ea a fost folosită înainte de descoperirea spirolactonei, mai ales de către Cattan şi colab. (1955) pentru tratamentul edemelor cirotice. Mecanismul de inhibiţie a secreţiei de ACTH sau de glomerulotrofină şi astfel diminuarea producţiei de aldosteron au fost reprezentate în schemă cu ocazia discutării metopironei. În acelaşi timp, creşterea volumului plasmei circulante scade secreţia de aldosteron. S-a mai susţinut de către Gaunt (1949) că ar putea să scadă reabsorbţia distală de apă, parte prin acţiunea directă asupra tubului distal, parte prin inhibarea acţiunii hormonului antidiuretic. S-ar putea ca corticoizii să aibă şi o influenţă asupra motilităţii capilare, care, alături de rolul lor de normalizatori ai permeabilităţii capilare, să sporească diureza. Astfel, în nefroza lipoidică, unde

Scanned with OKEN Scanner

toate aceste acţiuni se însumează, Fabre şi colab. (1958) prezintă, după cum urmează, acţiunea diuretică a corticoizilor :



Ca diuretic, *prednisonul* se administrează în doze medii (25—40 mg/zi), deoarece, în doze mai mari, efectul de reţinere a sodiului poate depăşi eliminarea de apă. De regulă sînt întrebuinţate în asociere cu medicamentele diuretice energice, a căror acţiune o potenţează. Nu trebuie uitat însă că în urma acestei asocieri, pierderea de potasiu creşte apreciabil. De asemenea li se atribuie corticoizilor proprietatea de a favoriza trombozele, accident pe care îl pot produce şi unele diuretice energice şi în primul rînd mercurialele.

Cînd este administrat izolat, prednisonul produce, de obicei, diureză după o perioadă de 5 zile de tratament, alteori aceasta apare abia la sistarea administrării de corticoid (Fabre, 1961).

Scanned with OKEN Scanner

EFICIENȚA DIFERITELOR DIURETICE

Pentru a stabili o ierarhie între diferitele medicamente diuretice, în funcție de eficacitatea lor asupra eliminării de apă și de săruri, s-a făcut o serie de testări, atît la animal cît și la om. S-a căutat ca în fiecare din teste să fie prezente aceleași condiții de experimentare, pentru ca rezultatele să poată fi comparate. În caz contrar, simpla modificare de poziție (clinostatism sau ortostatism) poate influența considerabil efectul diureticului (Wilson, 1963).

În majoritatea monografiilor și articolelor care se ocupă de problema diureticelor sînt astfel înfățișate numeroase tablouri comparative ale potenței diferitelor medicamente. De obicei, diureticul mercurial, cel mai eficace, este notat ca avînd potența 1, iar pentru celelalte preparate se obțin cifre subunitare, ca de exemplu : 0,8 pentru clorotiazidă, 0,7 pentru aminoizometradină, 0,5 pentru diclorfenamidă, etc. Din acest punct de vedere sînt cunoscute lucrările lui Ford și colab., care s-au ocupat mult cu problema evaluării eficacității diureticelor. De asemenea, există foarte multe studii comparative pentru potența diferitelor preparate din același grup, în special pentru multiplele derivate benzotiadiazinice.

Cu toate mijloacele de standardizare a condițiilor de cercetare, valabilitatea acestora este mult discutată, întrucît între potența unui diuretic, stabilită la omul sănătos, și aceea constatată în urma administrării medicamentului la bolnavul edematos există diferențe apreciabile (Friedberg, 1959). Asemenea deosebiri de răspuns nu sînt de mirare, dacă se ține seama de mecanismele variate care determină retenția de apă, precum și de sediul

şi modul de acţiune a diureticelor. Astfel, pentru exemplificare, citǎm cǎ eficacitatea diureticelor cu acţiune predominant distalǎ depinde în foarte mare mǎsurǎ de cantitatea ionilor de sodiu care a ajuns la nivelul tubilor renali distali, cantitate variabilǎ de la un bolnav la altul şi totdeauna diferitǎ la bolnavii cǎrora li se administreazǎ diuretice faţǎ de oamenii normali luaţi ca martori. La edematoşi intervin, între altele, variaţiile secreţiei de aldosteron, tratamentele anterioare şi, în primul rînd, cantitatea ionilor de sodiu din regimul alimentar. Pentru aceste motive socotim cǎ tabelele comparative ale potenţei diferitelor diuretice, neputînd ţine seama de multitudinea factorilor care intervin în fiecare caz în parte, sînt de utilitate redusǎ, iar exprimǎrile cifrice nu sînt exacte decît atîta timp cît se referǎ la oameni normali. Însuşindu-ne acest punct de vedere, clar exprimat de cei mai mulţi cercetători actuali, vom expune în acest capitol o evaluare mai generalǎ a eficacitǎţii fiecǎrui grup de diuretice, cǎutînd sǎ luǎm în consideraţie şi criteriile clinice ale utilizǎrii lor.

Expunerea farmacologiei diureticelor am început-o cu aceea a *organomercurialelor*, deoarece, pînǎ în prezent, eficacitatea lor nu a fost întrecutǎ de nici unul din celelalte grupe de preparate. Fǎrǎ îndoialǎ cǎ au aceastǎ mare potenţǎ la administrare parenteralǎ şi cǎ pentru comoditatea bolnavilor, aceasta constituie un puternic dezavantaj. Majoritatea autorilor subliniazǎ însǎ cǎ, în cele mai multe cazuri, avantajul diuretic obţinut este mai mare decît inconvenientul amintit. La cardiaci, diureticele mercuriale permit un efect prompt, necesar în unele cazuri. Subliniem aceste calitǎţi ale mercurialelor, deoarece existǎ tendinţa de a fi date prea repede uitǎrii. Accidentele care apar dupǎ diuretice mercuriale sperie uneori, dar ele pot fi evitate cu desǎvîrşire, dacǎ se administreazǎ, ţinîndu-se seama de indicaţiile stricte şi, în special, de contraindicaţiile bine stabilite în cursul celor peste 40 de ani de utilizare clinicǎ. Rapiditatea cu care se poate obţine deshidratarea constituie, între altele, o indicaţie pentru folosirea lor în unele cazuri, dupǎ cum în altele ea poate constitui o contraindicaţie.

Inhibitorii anhidrazei carbonice sînt mai puţin folosiţi astǎzi, dar au rǎmas utili pentru potenţarea diureticelor mercuriale în boli ale organelor de simţ

Scanned with OKEN Scanner

(ochi, urechea internă), în unele boli nervoase (convulsii, edem cerebral şi chiar în migrene) şi pot fi încercate, cu prudenţă, în cordul pulmonar cronic. Formal contraindicaţi la hepatici, unde pot declanşa encefalopatie portală, inhibitorii anhidrazei carbonice produc o pierdere marcată de potasiu, cîteodată gravă.

Valoarea benzotiadiazinelor nu poate fi negată, dar nu ne putem însuşi cealaltă tendinţă prezentă în practică şi anume aceea a supraestimării lor. Prin administare orală au de partea lor avantajul comodităţii, dar şi inconvenientul unui control mai relaxat din partea medicului, în cazul utilizării lor, în afara spitalului, la bolnavii trataţi ambulatoriu. Eficacitatea lor este mai mică decît a mercurialelor, dar fiind administrate cu o frecvenţă mai mare ca acestea, rezultatul final, în ceea ce priveşte eliminarea de săruri şi de apă, poate fi aproape egal. Firește că astfel, dezinfiltrarea bolnavilor se produce mai lent, ceea ce uneori este de dorit. Au, în plus, un rol important în medicaţia antihipertensivă actuală.

Motivele pentru care trebuie exprimate însă rezerve faţă de benzotiadiazine ţin, pe de o parte, de înşelătoarea lor inocuitate, iar pe de altă parte, de faptul că din pricina supraevaluării lor se neglijează uneori complexul terapeutic general în concentrarea exagerată a atenţiei asupra diurezei. Astfel, o dată cu pierderea urinară de potasiu, prezentă chiar la cele mai bune dintre benzotiadiazine, diureticele din acest grup produc modificări ale homeostaziei, care se măresc treptat prin repetarea administrărilor. Atenţia prea mare, acordată eliminărilor urinare şi deci medicaţiei diuretice, poate avea ca urmare o neglijare de nedorit a terapiei patogenice, ca, de pildă, a digitalei la cardiaci.

Dacă accidentele mercuriale sînt ceva mai bine şi mai de mult cunoscute, trebuie menţionat că lista celor produse de benzotiadiazine este în creştere.

Din toate aceste puncte de vedere nu sînt deosebiri esenţiale între clorotiazida care a deschis drumul şi ciclopentiazida, de 1 400—2 000 de ori mai eficace şi nici între hidroclorotiazida cu acţiune de durată mai scurtă şi clortalidona, al cărei efect se poate prelungi pînă la 72 de ore. Este drept însă că medicul are astfel posibilitatea să aleagă din gama de preparate pe cel pe care-l socoteşte indicat în cazul dat, după eficacitate şi durată de acţiune.

Scanned with OKEN Scanner

Diureticele xantinice trec din ce în ce mai mult pe plan secundar, dată fiind eficacitatea lor foarte modestă, dar rămîn încă utile pentru a potența mercurialele; iar *pirimidinele* și *formoguanaminele* diuretice nu s-au impus, deoarece au o eficacitate redusă, unele efecte secundare dăunătoare și pot interesa cel mult prin perspectiva unor preparate ulterioare avantajoase, avînd punct de plecare în formulele lor chimice. Pentru *triamterenul* de apariție mai recentă, timpul trebuie să verifice entuziasmul inițial.

Spirolactona este prin ea însăși un diuretic modest, dar este deosebit de utilă în potențarea benzotiadiazinelor și a mercurialelor în toate edemele în care secreția de aldosteron este excesivă. Astăzi, hiperaldosteronismul secundar este pe primul plan al teoriei patogenetice a edemelor de variate origini, motiv pentru care spirolactona este de asemenea mult încercată în tratament. Indicată în variate stări edematoase, aldactona este diureticul de elecție al retenției hidrice din ciroze, dar și aici este mai eficace în asociere cu alte diuretice. Firește că spirolactona nu poate rezolva în cel mai bun caz decît edemul, dar nu vindecă boala însăși, idee care pare un adevăr primar cînd este exprimată ca atare, dar care în practică, spune Sherlock, pare uitată, judecînd după străduniile excesive ale unor medici de a „usca" hepaticii.

Dintre celelalte diuretice, *sărurile acidogene* se folosesc încă în potențarea mercurialelor, iar pentru *diureticele osmotice* preferințele actuale merg, pe de o parte, către manitol, capabil să crească natriureza chiar și în hiponatremii, pe de altă parte, către albumina umană normală, în hipoproteinemii.

În concluzie, aprecierea eficacității diureticelor este mai ușor de făcut în cercetarea farmacologică, pe cînd în clinică, în fiecare caz în parte, trebuie făcută o evaluare a potenței sale, ținînd seama de indicații, contraindicații și, pe cît posibil, de mecanismele patogenice care au generat retenția de apă și electroliți.

Scanned with OKEN Scanner

PARTEA a II-a

APLICAREA ÎN CLINICĂ A DIURETICELOR

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAȚIA DIURETICĂ IN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Retenția hidrosalină este una din consecințele importante și precoce ale insuficienței cardiace. Diureticele, favorizînd eliminarea renală a electroliților și a apei, ocupă, alături de regim, repaus și tonice cardiace, un loc de frunte în tratamentul acestei boli.

Administrarea judicioasă a medicației diuretice presupune, pe lîngă o cunoaștere exactă a sediului și mecanismelor de acțiune a fiecărui diuretic în parte, și o cunoaștere a cauzelor retenției hidroelectrolitice în insuficiența cardiacă, a apariției edemului cardiac.

BAZE FIZIOPATOLOGICE

Patogenia edemului cardiac este extrem de complexă.

Studiile recente acordă retenției sodate rolul de primă importanță. Astfel, Mach și Fabre (1961), cercetînd răspunsul la supraîncărcarea cu sare, la bolnavi cu stenoză mitrală compensată, au fost frapați de întîrzierea mare în eliminarea salină. Retenția de sodiu precede creșterea presiunii venoase și apare precoce în evoluția unei cardiopatii către decompensare.

Reala dificultate în studiul patogeniei edemelor la cardiaci constă în explicarea cauzei care stă la baza acestei retenții de sare și apă.

Merrill (1946), Mokotoff, Ross și Leiter (1948) au atras atenția asupra modificărilor hemodinamice ale rinichiului la cardiaci, constînd în reducerea fluxului plasmatic renal

Scanned with OKEN Scanner

la 1/3—1/5 din valoarea normală şi scăderea filtratului glomerular (70—80 ml/min.). S-a constatat însă că retenţia de sodiu şi apă apare chiar în cazul unei filtrări glomerulare normale ; pe de altă parte, o serie de alte cazuri, în cadrul cărora se produce o reducere a filtratului glomerular, superioară celei înregistrate la cardiaci, pot evolua fără retenţie de sodiu şi apă. În prezent se admite că rolul primordial revine intensificării procesului de reabsorbţie tubulară a sodiului. Care sînt cauzele care o determină? Se ştie că reducerea fluxului plasmatic renal şi exagerarea reabsorbţiei tubulare hidrosaline constituie mecanisme homeostatice care intervin constant în menţinerea integrităţii volumului sanguin, în condiţii atît fiziologice, cît şi patologice ca : restricţie sau pierdere de sare, apă, hipoproteinemie, hemoragii (J.Fabre, 1962).

Intervenţia aldosteronului în reabsorbţia tubulară a sodiului este binecunoscută. Determinările făcute de unii autori la cardiacii decompensaţi cu edem sau ascită au stabilit o hipersecreţie a acestui hormon (Wolff şi colab., 1957 ; Denning şi colab., 1950 ; Lenzi şi colab., 1959) ; acest fapt însă nu este constant (Cauwenberge, 1962). La bolnavii cu insuficienţă cardiacă stîngă nu se produce o hipersecreţie de aldosteron.

În condiţii obişnuite, hipervolemia constituie o frînă în producţia aldosteronului. Apare astfel paradoxală existenţa unui hiperaldosteronism într-o insuficienţă cardiacă, deci în condiţiile unei mase sanguine crescute. Bartter şi Farrel (1956) au demonstrat că secreţia de aldosteron nu depinde de masa sanguină totală, cum s-a crezut iniţial, ci de repartiţia acestei mase sanguine între diversele teritorii vasculare, printre care unele au funcţia de a percepe modificările hemodinamice locale : joncţiunea arterială tirocarotidiană, atriile. Diminuarea umplerii arterei carotide şi scăderea presiunii diferenţiale intensifică secreţia aldosteronului, în timp ce distensia atriului drept antrenează o reducere a secreţiei acestui hormon. Excesul de aldosteron circulant ar putea proveni, în unele cazuri, şi datorită unei insuficienţe hepatice ca urmare a stazei, cu deosebire în stadiile avansate ale insuficienţei cardiace, cînd, de altfel, hiperaldosteronismul este mai frecvent întîlnit.

Din ansamblul faptelor enumerate, rezultă că reglarea valorii aldosteronului poate fi perturbată la cardiaci, în

Scanned with OKEN Scanner

special prin diminuarea sau suprimarea mecanismelor inhibitoare ale secreției hormonului.

Diverși autori au pus în evidență și un exces de hormon antidiuretic la cardiacii decompensați (Bercu și colab., 1950; Leaf și colab., 1949; Stein și colab., 1954; Ferry, 1953). Totuși, acest fenomen este secundar retenției saline. Pe de altă parte, cercetări mai noi demonstrează că nu există anomalie în ceea ce privește secreția sau distrucția acestui hormon (Fabre, 1962) și nici existența unei sensibilități exagerate a cardiacilor la acțiunea lui (Buchborn, 1956).

Concepțiile actuale care acordă acțiunii tubulare directe rolul de primă importanță în patogenia edemului cardiac sînt sprijinite și de studiul medicației diuretice.

După cum se știe, cele mai active substanțe nu acționează direct asupra circulației sanguine renale (Himbert, 1961). Astfel, diureticele mercuriale și clorotiazida determină o diureză considerabilă, fără modificarea valorii fluxului plasmatic renal și fără creșterea filtratului glomerular, uneori chiar scăzut de clorotiazidă. Cu toate acestea, un bun efect terapeutic a putut fi obținut chiar în cazul unei filtrații glomerulare reduse, în jur de 50 ml/min. (Pitts și Duggan, 1950).

La prima vedere, fac oarecum excepție aminofilina și digitala, care favorizează o creștere a fluxului plasmatic renal și a filtratului glomerular (James și colab., 1948). Aceste modificări hemodinamice sînt însă efemere. O parte din eficacitatea medicamentului trebuie deci atribuită acțiunii tubulare directe, tradusă în toate cazurile printr-o reducere a reabsorbției tubulare a sodiului. În cazul digitalei, creșterea fluxului plasmatic renal și a filtratului glomerular este mai discretă și mai lentă, în raport cu efectul diuretic (Fichna și colab., 1953). Diureza digitalică poate fi atribuită creșterii presiunii arteriale și scăderii presiunii venoase induse de drog și în special efectelor directe asupra transporturilor ionice, la nivelul celulelor tubulare renale (Himbert, 1961).

★

Eficacitatea acțiunii diureticelor nu presupune, deci, corecția anomaliei circulației renale, care survine în cazul insuficienței cardiace. Într-o măsură mult mai mare, în unele cazuri chiar exclusiv, acțiunea favorabilă a diure-

Scanned with OKEN Scanner

ticelor este condiționată de influențarea proceselor de reabsorbție tubulară (Pitts, 1958), ale căror tulburări sînt esențiale în apariția edemelor la cardiaci.

Din studiul fiziopatologiei edemului cardiac rezultă acțiunea nefavorabilă a factorilor susceptibili de a stimula secreția aldosteronului (efort fizic, anemie, restricții exagerate de lichide etc.). Existența hiperaldosteronismului în patogenia edemelor cardiace își găsește, în unele forme de insuficiență cardiacă, corespondentul terapeutic. Astfel în stadii avansate, cu retenție hidrosalină intensă, diureticele, a căror acțiune se limitează numai la nivelul tubului proximal, pot rămîne fără efect. În aceste cazuri se impune asocierea unor medicamente care să suprime influența aldosteronului la nivelul tubului distal (spirolactone) sau care să inhibeze sinteza acestui hormon (metopirona sau heparinoidele) (Fabre și colab., 1961).

TRATAMENTUL EDEMELOR CARDIACE

Combaterea retenției hidrosaline și menținerea echilibrului volumului lichidului extracelular se realizează în principal prin următoarele metode terapeutice :

1. Restabilirea eficienței miocardice cu tonice cardiace, astfel încît să se poată normaliza irigatul sanguin renal, debitul de filtrare și presiunea venoasă.

2. Menținerea normală a bilanțului electrolitic, prin reducerea cantității de sare din alimentație.

3. Inhibarea capacității de reabsorbție tubulară a electroliților cu ajutorul diureticelor.

În insuficiența cardiacă ușoară, digitala, regimul fără sare și repausul sînt adesea suficiente pentru ameliorarea stării clinice și provocarea unei diureze satisfăcătoare.

În insuficiența cardiacă cu edeme și în formele severe cu anasarcă, la tratamentul de mai sus trebuie adăugată medicația diuretică (Friedberg, 1959 ; B. Theodorescu, 1961 ; P. Teodorescu și colab., 1961 ; Perrin și colab., 1959 ; Bercu și colab., 1958 și alții). Unii autori atribuie diureticelor un rol tot atît de important, ca și tonicelor cardiace. Nu împărtășim însă părerea acelora care afirmă că această medicație ar putea chiar înlocui în unele situații digitala ; indiscutabil însă că medicația diuretică este nu numai simptomatică, ci și patogenică, contribuind la ameliorarea lentă a insuficienței cardiace. Corectarea retenției de

Scanned with OKEN Scanner

apă şi sare produce, o dată cu dispariţia edemelor, şi normalizarea hemodinamicii.

Indicaţiile medicaţiei diuretice la cardiaci. În general, edemele care survin în cursul cardiopatiilor necomplicate cu insuficienţă renală beneficiază de tratamentul cu diuretice. În acest sens, pe prim plan se situează insuficienţa cardiacă globală din valvulopatii, a cardiopatiilor hipertensive şi coronariene ; în al doilea rînd insuficienţa cardiacă stîngă cu edem pulmonar, precum şi profilaxia paroxismelor repetate de dispnee ; de asemenea cordul pulmonar cronic, insuficienţa cardiacă cu stază viscerală, în absenţa oricărui edem aparent, în bloc atrioventricular (Kleinermann şi colab., 1962). În sfîrşit medicaţia diuretică se poate încerca cu prudenţă în toate stadiile de insuficienţă cardiacă, cînd simptomele nu se amendează prin repaus, digitală şi restricţie de sare.

Receptivitatea organismului la diuretice. Există o corelaţie între excreţia spontană a sodiului în urină, înaintea începerii tratamentului, şi reacţia bolnavului la diuretic, fapt de care ne-am putut convinge şi noi. Dacă natriuria depăşeşte 25 mEq în 24 de ore, dispariţia edemelor este rapidă. Natriuria sub 10 mEq în 24 de ore face mai dificilă dispariţia edemelor, iar o natriurie sub 3 mEq în 24 de ore răspunde adesea foarte slab la saluretice (Mach şi colab., 1961). Această hiponatriurie poate fi pusă în unele cazuri pe seama hiperaldosteronismului secundar.

Criterii de apreciere a eficienţei medicaţiei diuretice. În vederea aprecierii rezultatelor obţinute în urma administrării diureticelor la cardiaci, se va ţine seama, ca şi de altfel în celelalte sindroame de retenţie hidrosalină, de următorii parametri :

— volumul edemelor ;

— volumul diurezei ; se va măsura diureza cu 2—6 zile înainte de tratament, stabilindu-se cifra medie ; se va nota diureza maximă în primele 24 de ore şi creşterea diurezei în tot timpul tratamentului ;

— greutatea corporală, înainte şi în cursul tratamentului ;

— controlul tensiunii arteriale ;

— dozarea electroliţilor (Na, Cl, K) din ser şi din urină înainte, în cursul şi la sfîrşitul tratamentului ;

— măsurarea pH-ului, CO_2 total şi a presiunii parţiale a CO_2, la bolnavii cu cord pulmonar.

Scanned with OKEN Scanner

În general, există un paralelism între rezultatul clinic şi cifra diurezei totale, obţinută în cursul aplicării curei diuretice. De aceea, considerăm că volumul de urină eliminat reprezintă testul cel mai fidel de activitate clinică a medicaţiei diuretice.

Măsurile de pregătire a bolnavului sînt îndeobşte cunoscute. În prealabil se vor administra, timp de 3—7 zile, tonice cardiace care potenţează activitatea diureticelor.

★

Alegerea diureticului şi conduita tratamentului. Sînt în funcţie de varietatea şi stadiul insuficienţei cardiace şi de reactivitatea individuală la medicament. În acest sens, considerăm că prezentarea unei scheme precise de tratament nu permite o orientare pe deplin satisfăcătoare în situaţiile variate, pe care le oferă practica medicală zilnică.

În mod general se pot discuta totuşi unele criterii de alegere a medicaţiei diuretice la cardiaci. Astfel mercurialele vor ocupa primul loc prin eficacitatea lor mai mare decît a celorlalte diuretice, ori de cîte ori se urmăreşte o evacuare mai rapidă a retenţiei hidrosaline, ca, de exemplu, în unele urgenţe. În schimb efectul puternic al mercurialelor este de mai scurtă durată şi obligă la repetarea medicaţiei peste cîteva zile, ceea ce dă naştere la o diureză postmercurială masivă, urmată apoi, după cîteva zile, de retenţie hidroelectrolitică. Paroxismele diuretice, după cum se ştie, dau naştere unui exces marcat de secreţie de aldosteron şi astfel o retenţie de sodiu este aproape obligatorie într-o a doua fază.

Derivaţii benzotiadiazinici sînt indicaţi acolo unde nu se urmăreşte un efect rapid, deshidratarea producîndu-se mai lent, dar prelungindu-se pe mai multe zile, astfel încît, în cele din urmă, efectele obţinute sînt comparabile cu cele produse de organomercuriale. Inhibitorii anhidrazei carbonice au rămas cu indicaţii restrînse la cordul pulmonar cronic, iar xantinele sînt mult mai puţin folosite, deoarece au o potenţă diuretică slabă. Derivaţii pirimidiniei şi formoguanaminele nu au intrat încă în măsură suficientă în practică. În sfîrşit, aşa cum vom arăta, spirolactona are indicaţii precise în tratamentul cardiacilor, în cazuri de hiperaldosteronism net şi în asociere cu alte medicamente diuretice, mai ales cu benzotiadiazinele.

Scanned with OKEN Scanner

În alegerea și conducerea tratamentului cu diuretice nu trebuie uitat însă nici o dată că ceea ce are importanță este asigurarea echilibrului circulator stabil, nu o simplă „uscare" a bolnavului (I. Sorni).

O primă remarcă pe care o facem la cele expuse mai sus este faptul că, din marele număr de diuretice existente, numai unele din acestea sînt folosite în majoritatea cazurilor de insuficiență cardiacă. Mai mult, medicația diuretică utilizată cu prioritate în cardiopatiile edematoase este asemănătoare cu cea folosită și în alte boli cu retenție hidrosalină. Explicația acestui fapt se află în necesitatea alegerii diureticului, care prezintă eficiență mare și care este, totodată, lipsit la maximum de toxicitate sau de efecte secundare; or numărul acestor preparate bine verificate în practică nu este prea mare.

Fiecărui preparat diuretic, utilizat în insuficiența cardiacă, i s-a acordat la momentul respectiv calități care creau iluzia unei acțiuni diuretice optime. Pe parcurs, multe din ele s-au dovedit sub așteptări; în ultimii ani, chiar și diureticele mercuriale au fost puse în umbră de diureticele sulfamidice, fără a fi însă total eclipsate. Diureticele sulfamidice întrunesc o serie de calități care le conferă unele avantaje în practica zilnică, motiv pentru care sînt foarte mult utilizate în ultimii ani; dintre aceste avantaje trebuie citate, în primul rînd, comoditatea administrării perorale și folosirea lor fără riscuri mari, în condițiile unui tratament ambulatoriu.

DIURETICE UTILIZATE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

Diuretice xantinice și aminouracilii înrudiți. Actualmente preparatele xantinice sînt mai rar utilizate, din cauza acțiunii lor inconstante și a efectelor slabe. Produc o diureză predominant natriuretică și cloruretică, probabil prin inhibiția reabsorbției tubulare de sodiu și clor. Aminofilina în administrare intravenoasă produce și o creștere tranzitorie a filtratului glomerular. Puterea de acțiune a acestor diuretice este mult mai redusă decît a diureticelor mercuriale sau a clorotiazidei și a celorlalți derivați benzotiadiazinici.

Teobromina și *diuretina* (salicilat sodic de teobromină) au fost utilizate în cardiopatii la bătrîni, în doză de 0,50 g, de 3—6 ori/zi, în perioade de tratament de 4—5 zile. Din

Scanned with OKEN Scanner

grupul xantinelor, *teofilina* are acțiunea diuretică cea mai puternică. Se administrează în doze de 3×0,3 g după mese, la fiecare a patra zi, pe perioade scurte de tratament (Scherf, 1951). Se poate obține în unele cazuri un efect diuretic chiar atunci cînd nu se mai obțin efecte cu diuretice mercuriale.

Scherf, Lian și alții insistă asupra remarcabilei acțiuni a teofilinei în dispneea Cheyne-Stokes. La cîteva minute după injectarea intravenoasă, se restabilește ritmul respirator normal pentru o perioadă de mai multe ore.

Ferrero și colab. (1962) au putut dovedi că teofilina pe cale intravenoasă are o influență hemodinamică imediată, fiind recomandabilă în dispneea paroxistică și în edemul pulmonar acut.

Teofilina potențializează efectul diuretic al preparatelor mercuriale; așa se explică că majoritatea preparatelor mercuriale din comerț conțin teofilină în formulă. Injectată la 1—2 ore după diureticul mercurial, aminofilina (miofilina) sporește filtratul glomerular în momentul acțiunii maxime a diureticului și poate, uneori, să restabilească receptivitatea bolnavilor la organomercuriale. Facquet obține rezultate favorabile prin asocierea teofilinei cu strofantina, iar Lian și Facquet, cu lanatozid C.

Miofilina (aminofilină, eufilină, carena) sau teofilin-etilendiamina pare să fie puțin activă pe cale bucală (Cottet, 1956), fiind distrusă în mare măsură de ficat (Friedberg, 1959). O acțiune eficace se poate obține pe cale intravenoasă sau rectală. Se administrează 0,24 g, intravenos, 1—2 ori/zi sau în supozitoare de 0,50 g. Este utilizată în insuficiențele coronariene cronice cu insuficiență cardiacă. Creșterea diurezei este evident inferioară celei obținute cu diureticele mercuriale.

Utilizarea din ce în ce mai sporadică a diureticelor xantinice rezidă și în efectele secundare pe care le determină, și anume: cefalee, nervozitate, vărsături, crampe abdominale, diaree. Uneori, pot favoriza și convulsii prin excitația scoarței cerebrale, ceea ce constituie o contraindicație la bolnavii cu epilepsie.

Aminouracilii (aminometradina, sau mictine, aminoizometradine sau rolicton) sînt puțin utilizați, deoarece nu și-au făcut o probă clinică, au o oarecare toxicitate (produc în special tulburări gastrointestinale) și întrucît sînt preferați compușii benzotiadiazinici. Ca posologie, se

Scanned with OKEN Scanner

recomandă mictină în doze de 400—800 mg/zi şi rolicton 800—2 400 mg /zi. Platts (1959), administrînd aminoizometradina (rolicton) la 17 cazuri, în insuficienţă cardiacă gravă, a obţinut în 12 cazuri ameliorări clinice cu diureză abundentă.

Villela şi colab. (1959) tratează ambulator, cu un metilalil izomer al aminoizometradinei, timp de 12 săptămîni, 54 de bolnavi cu insuficienţă cardiacă. Dozele au variat între 400 şi 1 200 mg/zi. Rezultatele s-au dovedit destul de bune. La peste 50% din cardiacii decompensaţi, s-a produs o diureză abundentă. Nu s-au constatat semne de intoleranţă care să fi necesitat întreruperea tratamentului. Indicaţia clinică a utilizării aminouracililor şi mai ales a aminoizometradinei, mai puţin toxică, o reprezintă insuficienţa cardiacă rezistentă la diuretice mercuriale şi manifestînd fenomene de sensibilizare alergică la derivaţii sulfamidici. În schimb, leziunile renale reprezintă o contraindicaţie formală.

Formoguanamidele, şi în primul rînd clorozanilul, în doze de 750—1 000 mg/zi, în tablete de 250 mg, sînt mai puţin indicate în insuficienţa cardiacă, deoarece diminuează şi mai mult fluxul renal sanguin scăzut. Acelaşi lucru pentru amanozină (150—450 mg/zi). Pot fi încercate însă atunci cînd se urmăreşte o eliminare mai mare de apă decît de săruri, dat fiind efectul lor diuretic net mai puternic decît cel saluretic, atunci cînd sînt administrate peroral. Terapia trebuie făcută însă numai în clinică, sub stricta supraveghere a răspunsului diuretic şi a azotemiei.

Diureticele osmotice. Diureticele neelectrolitice, ca ureea şi manitolul, reabsorbite în proporţii neglijabile de către tubul renal, împiedică reabsorbţia tubulară de apă, proporţional cu concentraţia lor în filtratul glomerular.

Pentru uree sînt necesare doze mari, de 20 — 30 g, administrate de 2—5 ori/zi, în sucuri de fructe sau alte lichide. În insuficienţa cardiacă cu hiponatremie prin diluţie, s-au recomandat cantităţi de 50—100 g (Friedberg, 1959). În mod practic însă, ureea este rar utilizată la ora actuală în insuficieţa cardiacă. De curînd, proprietăţile diuretice ale ureei au fost reconsiderate, cu aplicaţii în unele domenii de specialitate (neurologie şi neurochirurgie, oftalmologie, urologie).

Scanned with OKEN Scanner

Manitolul se administrează intravenos 50—400 g în soluție de 25%. Uneori, poate surveni, ca o complicație, edemul pulmonar acut, chiar dacă se asociază la manitol un diuretic mercurial (Friedberg, 1959).

Diureticele mercuriale. *Indicații.* În general, aplicarea lor majoră o reprezintă cazurile în care se impune obținerea unei diureze intense și rapide. În acest sens, insuficiența cardiacă cu anasarcă beneficiază în primul rînd; de asemenea, insuficiența cardiacă cu retenție hidrosalină care nu cedează la regim, repaus, digitală.

Mai pot fi folosite la cardiaci fără edeme aparente, dar care pot reține o cantitate mare de apă (6 litri) în țesutul subcutanat, mușchi, cavitatea peritoneală etc. Au mai fost recomandate în insuficiența ventriculară stîngă, în cazuri de edem pulmonar acut cu repetiție și în profilaxia edemului pulmonar acut. Administrarea intravenoasă a unui preparat mercurial la debutul unei crize de edem pulmonar acut poate opri, în primele minute, exsudarea alveolară (Broustet).

Conduita terapeutică. Bolnavii sînt menținuți la pat cu șase ore înainte de injectare și 12—24 de ore după. Prin aceasta se evită creșterea posturală a presiunii în vena renală, care favorizează reabsorbția sodiului și a apei și care ar putea diminua acțiunea diureticului.

Preparatul se administrează intramuscular, subcutanat, intravenos și pe cale orală. Calea intraperitoneală, folosită altădată, a fost complet părăsită.

Calea cea mai uzitată este cea intramusculară. Administrarea preparatului (dimed, salirgan, uragan, mercuhidrin, tiomerin etc.) se face în cursul dimineții, pentru ca diureza să aibă loc ziua și să nu tulbure astfel somnul bolnavului.

Se testează sensibilitatea bolnavului prin introducerea unei doze inițiale de 0,5 ml. Dacă apar cefalee, febră, erupție sau tulburări gastrointestinale, se încearcă alt compus sau se abandonează preparatele mercuriale. În absența oricărei reacții, se injectează 1—2 ml, intramuscular. După primele injecții intramusculare se poate trece la administrarea intravenoasă, foarte lent. Ritmul este de o injecție la 5—15 zile, în funcție de contextul clinic și de efectele terapeutice.

Scanned with OKEN Scanner

Ca teste de apreciere a eficacității diureticului, se consideră : pierderea în greutate 1—1,5 kg, reducerea edemelor și o diureză de 1 500—2 000 ml/zi.

În administrarea peroralăse dau 1—3 comprimate a 10 mg din clormerodrin sau alt preparat, de preferință dimineața. Doza poate fi crescută la 5—8 comprimate/zi, ceea ce este echivalent cu două injecții săptămînale de 1—2 ml mercuhidrin.

Friedberg socoate că diureticele mercuriale au eficacitate numai în administrarea parenterală.

Efecte favorabile după mercuriale se constată în două treimi sau trei pătrimi din cazuri, intoleranță în 15—25% din cazuri și în 10% din cazuri tratamentul trebuie întrerupt.

Rezultatele sînt dependente de numărul decompensărilor. Astfel, la bolnavii care se prezintă la prima decompensare, edemele dispar în 84% din cazuri, în timp ce după două sau mai multe decompensări, numai în 48,5%.

Acțiunea diureticelor mercuriale este imediată, intensă și trecătoare. Diureza apoasă este abundentă, uneori spectaculară, cantitatea de urină în 24 de ore putînd atinge 6 litri. 70—80% din cantitatea de urină, ca efect al administrării diureticului, se elimină în primele 24 de ore, din care circa 50% începînd de la o oră după injecție.

Diureza salină este, de asemenea, accentuată, putînd depăși 40 g Na, în 24 de ore. Chiar în cazul unei poliurii mari ceea ce este frecvent, densitatea urinii nu scade sub 1 010.

Administrarea diureticului mercurial antrenează și eliminări crescute de K (Havranek și colab. 1961).

Rezistența față de diuretice mercuriale poate să apară în două circumstanțe :

1. Prin *autolimitarea* diureticului. Administrarea repetată, și în special la intervale apropiate, a preparatului scade efectul diuretic, mergînd pînă la suprimarea totală a acțiunii sale (Weston și colab. 1952). Fenomenul este datorit alcalozei hipocloremice produse de diuretic, consecință a pierderii urinare, proporțional mai mare de clor față de sodiu.

2. *Diminuarea filtrației glomerulare.* Acest aspect întîlnit în insuficiența cardiacă avansată determină o scădere a încărcăturii în ioni de clor a urinii, cu menținerea clorului plasmatic în limite normale.

Scanned with OKEN Scanner

În apariția rezistenței la diuretice mercuriale intervin și alți factori ca : doze slabe sau, dimpotrivă, foarte mari de digitală, perturbări electrolitice, asocierea unei medicații cu acțiune antidiuretică cum ar fi morfina, barbituricele, hormonii corticosuprarenali etc.

Potențarea diureticelor mercuriale la cardiaci se poate obține prin următoarele metode :

1. *Prin ameliorarea hemodinamicii* (Joosens și colab., 1962), în urma tratamentului etiologic al afecțiunii cardiace și a tratamentului simptomatic cu digitală, regim fără sare, aminofilină etc. În acest sens, acțiunea unui diuretic mercurial, administrat ca tratament de debut al unei insuficiențe cardiace decompensate, este nulă sau foarte slabă, fiind apreciabilă și chiar spectaculară după un tratament cu tonicardiace. Efectele favorabile ale aminofilinei în privința acțiunii de potențializare a diureticelor mercuriale sînt îndeobște admise. În general, se administrează în doză de 500 mg, cu două ore înainte de injecția cu mercur. Friedberg recomandă 0,25—0,50 g aminofilină, intravenos, cu 1—2 ore după injecția de mercur sau concomitent cu diureticul mercurial. Scherf nu este convins de eficacitatea acestei asocieri.

2. *Creșterea încărcării ionice cu clor a organismului.* Metoda trebuie încercată cînd nu se obțin rezultate după ameliorarea hemodinamicii.

Ca o primă indicație : diureticul mercurial nu trebuie administrat decît atunci cînd concentrația clorului în urină depășește 40 mEq/l.

Cea mai simplă metodă este administrarea de clorură de amoniu pe cale orală, clorură de calciu sau acid clorhidric în soluția diluată a farmacopeei.

Clorura de amoniu se utilizează în doze de 2—3 g de 2—3 ori/zi, cu două zile înaintea injecției de mercur și în ziua injecției. Uneori, se asociază clorură de amoniu cu aminofilină, iar alteori cu un diuretic benzotiadiazinic. În cazul din urmă se administrează intravenos după următoarea tehnică : se face mai întîi o injecție de 25 mg clorpromazină, după care, în perfuzie, se introduce clorura de amoniu în doză de 20 mEq (50 ml), clorură de amoniu în soluție, pînă la doza totală de aproximativ 500 ml. În timpul administrării clorurii de amoniu trebuie ținut seama de contraindicația pe care o stabilește exis-

Scanned with OKEN Scanner

tența unei leziuni hepatice severe concomitente, precum și de o marcată reducere a filtratului glomerular.

Hollister și colab. (1958) se referă la efectele diuretice, bune obținute prin administrarea peroralã a clorurii de calciu în edemele cardiace refractare. După 10—15 g/zi, survine o stare de acidoză prin hipercloremie, răspunsul la diuretic fiind restabilit. După părerea autorilor, clorura de calciu este un substituent eficient și bine tolerat al clorurii de amoniu. Personal ne este greu să subscriem acestei afirmații, deoarece am remarcat constant efecte gastrointestinale nedorite după administrarea de clorură de calciu.

În schimb, acidul clorhidric, recomandat de mulți autori, este mai bine tolerat în tratamentul de scurtă durată și poate înlocui clorura de amoniu, ori de cîte ori leziunile hepatice concomitente sau o puternică reducere a fluxului renal o contraindică.

În ultima vreme, Rubin și colab. (1960) au folosit, la cardiaci decompensați, refractari la tratamentul cu mercuriale, doze mari de monoclorhidrat de l-lizină, pentru a obține o acidoză hipercloremică necesară restabilirii unui răspuns bun la diureticul mercurial. Metoda este lipsită de efecte secundare și autorii insistă asupra avantajelor față de celelalte săruri acidifiante. Preparatele sînt încă insuficient intrate în practică, în parte și din pricina costului ridicat.

Dacă corecția prin cloruri rămîne fără răspuns, este contraindicată continuarea administrării diureticului mercurial.

Potențializarea diureticelor mercuriale se poate obține, în unele cazuri, cu *săruri biliare* (dehidrocolat de sodiu). Sarea biliară este puțin activă la individul normal, iar în ciroza cu ascită rezultatele sînt slabe (Mamalow și colab., Bix, Marengo și colab. ; Konigger). Cardiacii reacționează cel mai favorabil. Această substanță nu este numai un diuretic hidric, ea favorizînd eliminările de cloruri și de uree (Stanojevic și Andric).

După unii autori, corticoizii (predison) și mai ales acetazolamida (ederen, diamox), potențializează sau restabilesc răspunsul la diureticul mercurial la bolnavii cardiaci edematoși. Rubin și Braveman (1956), asociind acetazolamidă cu diuretic mercurial, au provocat o hipercloremie (peste 110 mEq/l) cu acidoză mare. După 2—3 zile de tratament cu acetazolamidă, introducerea diureti-

Scanned with OKEN Scanner

culuí mercurial era urmată de un răspuns adesea favorabil, chiar în cazurile în care administrarea anterioară a diureticului mercurial rămăsese fără efect. Rezultate similare sînt publicate de Joosens şi Hanwaert (1962).

3. *Potenţare prin benzotiadiazide.* Se poate utiliza hidroclorotiazidă singură sau precedată de administrare intravenoasă de clorură de amoniu, în perfuzie.

4. *Restabilirea răspunsului la diureticul mercurial prin spirolactone.* Se utilizează aldactonă în doză de 400—1 000 mg/zi.

Acetazolamida (ederen, diamox, diacarb, fonurit). În cadrul tratamentului diuretic al insuficienţei cardiace, acetazolamida cedează treptat locul diureticelor din grupul clorotiazidei, mai eficiente şi cu mai puţine efecte secundare. Acest diuretic îşi mai menţine însă importanţa în cordul pulmonar cronic (Friedberg, 1959; Schwartz şi colab., 1955; Platts, 1961; Hanley. 1956; Broustet şi colab., B. Theodorescu şi colab., 1961; P. Teodorescu şi colab., 1961; Stoicescu, 1962; Ciorapciu şi colab, 1962 şi mulţi alţii).

Acţiunea acetazolamidei în cordul pulmonar cronic este dublă:

1. Efect diuretic, ca în orice insuficienţă cardiacă.

2. Efect asupra echilibrului acidobazic permiţînd reducerea hipercapniei, consecutivă leziunilor pulmonare cronice.

După 3—7 zile de tratament clasic cu repaus, regim, digitală, se administrează ederen sau diamox 250—500 mg/zi sau 5—10 mg/kilocorp/zi, în două prize, la 12 ore, 2—3 zile pe săptămînă. Diureza apare la o oră după administrarea diureticului, este maximă la două ore şi se termină în 5—8 ore.

În prima zi de administrare se produce o diureză importantă, cu eliminare de electroliţi, antrenînd dispariţia edemelor, a dispneei şi a stazei viscerale. În cazuri rare, am constatat diureze masive, de tip mercurial, mergînd pînă la 5 kg/zi; media însă a fost de 1 100—1 250 ml/zi. După trei zile de tratament acţiunea diuretică diminuează sau îşi „autolimitează" acţiunea, probabil prin acidoză şi în special prin scăderea presiunii parţiale a CO_2 în plasmă (Falbriard, 1954). Epuizarea efectului acetazolamidei într-un timp scurt, condiţionează atitudinea terapuetică care implică folosirea metodei discon-

Scanned with OKEN Scanner

ține în administrarea diureticului; în modul acesta, un interval liber de 3—5 zile permite restabilirea eficacității.

În insuficiența cardiacă congestivă efectele sînt inconstante și slabe (Himbert, 1961); cu toate acetea Falbriard declară că a obținut rezultate bune la bolnavi cu insuficiență cardiacă, traducîndu-se printr-o diureză de 500—2 100 ml/24 de ore, cu scăderea corespunzătoare a greutății și ameliorarea stării generale. Această afirmație atît de optimistă a lui Falbriard este însă oarecum izolată în literatură.

În insuficiențele cardiace avansate și refractare, Havranek și colab. (1960) nu au obținut rezultate. Asocierea acetazolamidei însă la un diuretic mercurial poate realiza efecte favorabile în astfel de cazuri.

Clorotiazida și ceilalți derivați benzotiadiazinici. Deși mercurialele injectabile rămîn în continuare cele mai eficiente diuretice de care dispunem în insuficiența cardiacă, avantajele pe care le prezintă medicamentele tiazidice fac ca acestea din urmă să fie folosite pe scară foarte largă în insuficiența cardiacă; ele nu pot să înlocuiască însă complet mercurialele.

Superioritatea tiazidelor față de diureticele mercuriale rezidă în:

— posibilitatea administrării lor pe cale orală, fiind astfel utile în numeroase circumstanțe (tratament de lungă durată, tratament de întreținere între injecțiile cu organomercuriale). Introducerea recentă a diureticelor mercuriale orale (cloromerodrin, neohydrin) nu a corespuns așteptărilor, eficiența lor fiind redusă;

— menținerea efectelor favorabile obținute inițial, în cadrul unui tratament îndelungat. În acest mod se obține în timp o eliminare a edemelor, chiar dacă diureza zilnică este mult mai mică decît cea obținută prin administrarea mercurialelor. Se știe că utilizarea prelungită a diureticelor mercuriale nu este posibilă, iar eficiența lor scade pe măsură ce se produce o alcaloză hipocloremică, dezavantaj care numai în parte poate fi corectat;

— toleranța foarte bună, cu absența efectelor secundare și a accidentelor în peste 80% din cazuri, ba chiar în 100% pe un material însumînd 200 de cazuri, publicat de P. Teodorescu și colab. (1961). Clorotiazida și ceilalți derivați benzotiadiazinici s-au dovedit în acest sens medicamente extrem de utile în tratamentul ambulatoriu.

Scanned with OKEN Scanner

Supravegherea medicală poate fi mai puțin strictă, spre deosebire de mercuriale, unde controlul este necesar aproape la fiecare administrare de diuretic.

Clorotiazida (diuril, clotride) se administrează zilnic, în doză de 500 mg pînă la 1 g, după Warshaw (1959), 1—2 g. Depășirea a 2 g/zi nu este indicată, întrucît nu se obțin efecte suplimenatare. În general, bolnavii tratați anterior cu diuretice mercuriale necesită doze mai mari.

Răspunsul diuretic începe după 1—2 ore, este maxim la 2—6 ore și dispare în 8—12 ore. Tratamentul este discontinuu, administrîndu-se 2—4 zile pe săptămînă sau alternativ, cu o zi pauză, după Friedberg. Efectul în urma administrărilor repetate pare să varieze, în raport cu gradul insuficienței cardiace și cu intensitatea edemelor (Magid și colab., 1958).

Acțiunea clorotiazidei este progresivă, rapidă, intensă, durabilă. Harvey și de Graaf (1959) au putut trata bolnavi timp îndelungat (295 zile), obținînd, de cele mai multe ori, efecte comparabile și chiar superioare diureticelor mercuriale tocmai prin însumarea efectelor.

La început se obține o diureză bună, pînă la 2—4 l și chiar mai mult, după care efectul diminuează, dar se menține pînă la dispariția retenței hidroelectrolitice. După Plaucherel (1959), ameliorări importante se obțin în 50% din cazuri.

În urma administrării îndelungate a clorotiazidei, se constată apariția unei kaliureze și a unei hipokaliemii, mai frecvent decît după diureticele mercuriale.

Acest efect secundar apare mai frecvent la bolnavi cu anorexie, vărsături, diaree la cei cărora li se aplică concomitent un tratament cu corticoizi, la bolnavii care au păstrat mult timp un regim desodat foarte sever și de cîte ori există un puternic hiperaldosteronism secundar.

Hidroclorotiazida (nefrix, esidrex) se apropie de calitățile diureticului ideal. Efecte bune au fost semnalate de numeroși autori (Friedberg, 1959, Perrin și colab., 1959; Sackner și colab., 1959; Jevtic și colab., 1960; B. Theodorescu, 1961; P, Teodorescu și colab., 1961; Ciorapciu și colab., 1960; Roman, 1961 și alții).

Doza utilizată variază între 25 și 250 mg/zi; în ce ne privește, considerăm că în cardiopatii, spre deosebire de ciroza hepatică, dozele mici, de 25—50 mg, sînt suficiente pentru obținerea unui efect optim, chiar dacă

Scanned with OKEN Scanner

aceste rezultate apar mai încet. Tratamentul este discontinuu, în cicluri de cîte 4—5 zile, intercalate cu 3—4 zile de pauză. Efectul diminuează progresiv, începînd cu a 4-a — a 5-a zi de administrare. În cazul cînd şi după acest interval persistă o retenţie hidrosalină însemnată, efectul, deşi mai mic, continuă.

Rezultatele sînt mai bune în insuficienţa cardiacă congestivă, decît în ciroză sau sindromul nefrotic (Sackner şi colab., 1959). Diureza — testul cel mai fidel al eficacităţii clinice — înregistrează valori între 1 200 şi 4 500 ml în 24 de ore, cu o medie de 1 800 ml (Perrin şi colab., 1959). După P. Teodorescu şi colab. (1961), cifra diurezei este în funcţie de retenţia hidrosalină iniţială. Edemele dispar în 60% din cazuri; în 40% din cazuri se obţine o ameliorare netă.

Modificările electrolitice constau în: creşterea sodiului urinar cu 60% (Perrin şi colab., 1959; P. Teodorescu şi colab., 1961), natriul seric rămînînd nemodificat sau diminuînd foarte puţin creşterea clorului urinar, cu 70%, cel seric fiind de asemenea nemodificat. Creşterea kaliurezei antrenează scăderea potasiului seric cu 12%, fără să apară manifestări clinice sau electrocardiografice în majoritatea cazurilor, tratate pe o perioadă relativ scurtă. Hipokaliemia poate apărea totuşi după un tratament îndelungat, la bolnavi în hiperaldosteronism secundar. Ea sensibilizează miocardul la acţiunea digitalei, uşurînd efectul toxic al acesteia, iar administrarea în continuare a tonicardiacelor măreşte riscul apariţiei hipopotasemiei printr-un efect aditiv. Pentru evitarea apariţiei fenomenelor de hipokaliemie, în asemenea cazuri se recomandă dozarea repetată a potasiului, cel puţin săptămînal, după Ciorapciu şi colab. (1962), precum şi corectarea hipopotasemiei printr-un regim de fructe şi vegetale, eventual suplimentînd cu clorură de potasiu, în doză de 2—4 g/zi. Nu se observă modificări ale rezervei alcaline, ale protidemiei şi ale hematocritului sub tratamentul cu hidroclorotiazidă.

În urma tratamentului cu nefrix, la 37 de cazuri de insuficienţă cardiacă am putut observa următoarele aspecte ale acţiunii terapeutice:

1. Un efect favorabil asupra excreţiei de apă (între 2 100 şi 3 900 ml/24 de ore), fiind cu atît mai marcat, cu cît retenţia hidrică era mai mare.

Scanned with OKEN Scanner

2. Efecte bune asupra eliminării sodiului, ajungîndu-se la dublul cantităților înregistrate înaintea tratamentului; și în aceste cazuri s-a constat un efect cu atît mai pronunțat, cu cît natriuria inițială era mai mare. Nivelul sodiului în sînge nu a fost modificat, deoarece excreția de sodiu se însoțea de o excreție proporțională de apă.

3. Efecte reduse asupra excreției de potasiu care nu a scăzut niciodată sub 3,5 mEq/1; nu s-au constatat modificări clinice ale hipopotasemiei, iar electrocardiograma nu a înregistrat modificări caracteristice hipokaliemiei.

4. Nu am observat dereglări ale echilibrului acido-bazic.

5. În privința efectului asupra tensiunii arteriale cu valori în limite normale, în dozele folosite de noi nu s-au înregistrat decît scăderi ușoare și trecătoare ale tensiunii, cu excepția a două cazuri, unde a apărut o hipotensiune ortostatică, tranzitorie.

Pe loturi de bolnavi tratați cu esidrex și nefrix, nu am observat deosebiri între aceste două preparate în privința efectelor obținute.

Clortalidona (hygroton) a fost utilizată în insuficiența cardiacă de Mach și Veyrat (1961), Faivre și colab. (1962), Dérot și colab. (1962). Este un diuretic activ, *per os*, acționînd timp de 48—72 ore, cu eliminare hidrosalină prelungită și fără efecte secundare. Doza inițială este de 400 mg, după trei zile reducîndu-se la jumătate. Dérot și colab. recomandă 100—200 mg/zi, dozele superioare neinfluențînd asupra creșterii suplimentare a diurezei.

Faivre și colab. constată, în cazurile tratate, o dublare a volumului urinar. Într-un caz s-a obținut, în decurs de patru zile, o pierdere în greutate de 11 kg. Eliminarea zilnică de sodiu, deși apreciabilă, rămîne totuși inferioară celei provocate de un diuretic mercurial. Media salurezei, în decurs de trei zile, poate ajunge pînă la 300 mEq.

Eliminarea ionului clor este importantă; de asemenea, se constată o pierdere relativ mai accentuată de potasiu, fapt care sugerează posibilitatea eliminării lui în asociere cu ionul clor. Sub tratamentul cu hygroton, este necesară administrarea medie a 2 g de clorură de potasiu /zi.

Flumetiazida (trifluorometil-tiazidă). Doza efcientă este de 800 mg, corespunzînd la 500 mg de clorotiazidă.

Scanned with OKEN Scanner

Fuchs şi colab. (1959), utilizînd doze de 2 g, au ameliorat cardiaci în stadiul de decompensare. Depăşirea acestei doze nu se însoţeşte de efecte superioare. Toleranţa preparatului este bună, nu se constată modificări importante ale balanţei electrolitice exceptînd hipopotasemia, care poate apărea ca după orice benzotiadiazinic.

Ciclopentiazida (navidrex), mai recent introdusă în practică, are o eficacitate mai mare, motiv pentru care se foloseşte în doze mici, de 0,5—1,5 mg/zi, ca doză de atac, 0,25—0,5 mg/zi, ca doză de întreţinere. Avantajul acestor doze mici nu micşorează însă şi efectele secundare. Acţiunea diuretică la cardiaci pare să fie însă mai mare decît a dozelor eficace (comparabile) de hidroclorotiazidă.

Indicaţia majoră a medicaţiei benzotiadiazidice la cardiaci o constituie insuficienţa cardiacă globală. Rezultatele în acest caz sînt spectaculare, cu dispariţia totală a edemelor şi cu ameliorare vădită din punct de vedere clinic.

În insuficienţa ventriculară stîngă, rezultatele sînt de asemenea bune; modificările funcţionale pulmonare cedează însă mai puţin rapid. În 24—48 de ore dispneea se amendează, iar în cîteva zile dispar imaginile radiologice de stază. Tratamentul trebuie să fie îndelungat şi curele cît mai apropiate, pentru a evita recăderea.

În cordul pulmonar cronic rezultatele sînt mai puţin nete, înregistrîndu-se eşecuri în 50% din cazuri. În blocul atrioventricular, Kleinerman şi colab. (1962) au publicat de asemenea rezultate bune.

În insuficienţa cardiacă avansată şi refractară, cînd existenţa unui hiperaldosteronism este aproape constantă se impune asocierea la saluretice, a medicaţiei antialdosteronice.

Spirolactonele. Persistenţa edemelor în urma unui tratament complex, alcătuit din repaus, regim, tonicardiace saluretice, evacuarea lichidului de ascită sau a transsudatelor pleurale etc. ridică suspiciunea existenţei unei hipersecreţii de aldosteron care întreţine edemul.

În urma tratamentului prelungit cu derivaţii benzotiadiazinici, deperdiţia sodică creează tendinţa de reechilibrare homeostazică; ca urmare, hiperfuncţia corticosuprarenală va genera un hiperaldosteronism secundar.

Scanned with OKEN Scanner

Indicațiile biologice costau, de fapt, în semnele de recunoaștere a hiperaldosteronismului (Albeaux-Fernet, 1961), și anume :

1. Excreția scăzută de sodiu, coincizînd cu o eliminare crescută de clor. La normal, raportul Na/Cl în urină este aproape de unitate. În edemele apărute și întreținute prin hiperaldosteronism, ca și în supraîncărcarea experimentală cu aldosteron, raportul scade la 0,75—0,30 și chiar mai mult.

2. Pierderea urinară exagerată de potasiu, coincizînd cu retenția de sodiu.

3. Excreția urinară exagerată de NH_4 ajungînd la 80—100 mEq în 24 de ore (normal 30—40 mEq/24 de ore).

Indicațiile clinice ale tratamentului cu spirolactonă sînt :

— insuficiența cardiacă congestivă, refractară în urma unui tratament prelungit cu saluretice ;

— cardiopatiile cu perturbări hemodinamice severe cu oligurie extremă, cu eliminări aproape nule de sodiu (de ordinul 1 mEq, în 24 de ore) și uneori cu excreție abundentă de potasiu. Aceste cazuri sînt de fapt etichetate ca ireductibile (Laroche, Etienne, Froment, 1962) ;

— cordul pulmonar cronic cu hipoxemie importantă ;

— tulburările prelungite de ritm cardiac (Mach, Veyrat, 1961).

Spirolactona administrată singură nu determină decît o eliminare moderată de apă și sodiu, în orice caz mai mică decît cea obținută prin folosirea clorotiazidei și a derivaților săi. De aceea, în cazurile frecvente, în care nu se obțin rezultate numai cu spirolactonă, trebuie să se asocieze un saluretic care acționează pe tubul proximal (vezi și „Tratamentul cu spirolactona în ciroza hepatică"). Ne-am putut convinge la rîndul nostru, la cardiaci considerați refractari sau ireductibili (care nu reacționau nici la nefrix, nici la spirolactonă, administrate separat), de răspunsul favorabil la asocierea dintre saluretic și spirolactonă, tradus prin apariția unei diureze spectaculare. Rezultate asemănătoare menționează Perrin și Froment, Morrison și Chalmers, 1959 și alții.

Diureza produsă de spirolactonă se instalează mai lent, după 1—2 zile, uneori chiar a 10-a zi (Conte, 1962), și durează încă 3—5 zile după încetarea tratamentului.

Cura de tratament nu trebuie să dureze mai mult de 5—6 zile, putînd fi repetată de cîte ori este nevoie.

Scanned with OKEN Scanner

Uneori diureza sodică se declanşează după cea hidrică. Se recomandă ca tratamentul să fie oprit înaintea „uscării" complete, pentru a nu risca o deshidratare acută. Alteori, într-un stadiu avansat de decompensare cardiacă, poate să apară o eliminare mai mare de sodiu decît de apă (Mach şi colab., 1962), rezultînd un sindrom de hiponatremie. Natriul urinar creşte de 3—10 ori faţă de cifra iniţială. Este evident că regimul desodat este inutil, chiar contraindicat. Pentru a preveni şi corecta sindromul de hiponatremie, se poate utiliza Δ-cortizon (prednison), care determină creşterea filtratului glomerular, precum şi manitol, care produce o diureză osmotică (Sherlock, 1961).

Avantajul spirolactonelor asupra saluretícelor constă în aceea că nu provoacă pierdere de potasiu, ci, dimpotrivă un grad de retenţie care poate merge, uneori, pînă la hiperpotasemie (5,5 — 6,5 mEq)/l). Este evident că administrarea de clorură de potasiu în asemenea situaţie este inutilă.

Administrarea, sub tratamentul cu spirolactonă, a saluretícelor anterior ineficace antrenează, adesea, o scădere importantă a greutăţii, o creştere mare a diurezei o natriurie masivă, de această dată fără kaliurie mare sau hipokalemie consecutivă (Demanet şi colab. 1962; Cauwenberge, 1962).

Utilizarea spirolactonelor în vederea evitării perturbărilor kaliemiei prezintă un interes particular la cardiaci. Se ştie că, sub diureticele mercuriale şi mai ales după saluretice, se produce o kaliureză crescută şi se poate instala un sindrom hipokaliemic. În prezenţa unui raport K/Ca din plasmă scăzut, administrarea digitalei este susceptibilă de a antrena accidente severe (vezi „Accidente şi contraindicaţii")

Spirolactonele se administrează în doză de 400—600 mg/zi, în 4 prize (Cauwenberge, 1962). Unii autori recomandă 1 200—1 600—2 400 mg/zi, dar rezultatele n-au fost mai favorabile ca cele obţinute cu doze mai mici (Cejka, 1960; Veyrat, 1960).

Tratamentul de întreţinere este de 100—300 mg, doză ce poate fi administrată timp îndelungat.

Adrenostatice. În afară de spirolactonă, care intră în competiţie cu aldosteronul la nivelul tubului distal, hiperaldosteronismul din insuficienţa cardiacă cu edeme rebele poate fi combătut şi cu adrenostatice (meto-

Scanned with OKEN Scanner

pirona — SU 4 885). Acestea împiedică sinteza hormonilor corticosuprarenali (a aldosteronului, cortizonului și corticosteronului), prin inhibarea selectivă a hidroxilării în poziția 11 a nucleului steroid.

Metopirona în asociere cu Δ-cortizonul sau dexamethazonul, poate reduce valoarea aldosteronului aproape la zero, dar efectele sale terapeutice nu sînt superioare celor ale spirolactonelor. Mai mult, tratamentul este dificil de suportat, așa cum am avut ocazia să ne convigem și noi.

Heparina. În ultima vreme se acordă importanță acțiunii diuretice indiscutabile pe care o prezintă *heparina* și *heparinoidele* (polizaharizi polisulfonici). În mecanismul lor de acțiune a fost încriminată, de asemenea, proprietatea de a inhiba secreția de aldosteron (Mach și colab., 1962). Unele observații sugerează că aceste medicamente ar putea interveni în sistemul renină-angiotensină (Major și colab., 1962).

Efectele heparinei și heparinoidelor la cardiaci constau în următoarele :

1. Creșterea debitului urinar al sodiului, clorului și apei.
2. Diureză cu caracter tardiv, 36 — 48 de ore după prima injecție, și care se prelungește 48 de ore după încetarea tratamentului. Natriuria este și mai tardivă la bolnavii cu insuficiență cardiacă gravă.
3. Pierderea sodiului, însoțită totdeana de o ușoară reducere a excreției potasiului. La unii bolnavi apare o diminuare a acidității titrabile a urinii.
4. Scăderea debitului urinar pentru aldosteron la bolnavi cu hiperaldosteronism secundar (Major și colab., 1962).

În insuficiența cardiacă avansată cu edeme rebele la tratament, reabsorbția proximală a sodiului poate fi atît de intensă, încît se poate spune că sodiul nu ajunge practic în tubul distal. În această situție, hiperaldosteronismul nu se poate manifesta și, ca atare, tratamentul cu inhibitori ai aldosteronului nu are nici o rațiune. Administrarea de saluretice determină apariția natriului în tubul distal, de această dată antialdosteronicele putîndu-și exercita acțiunea lor.

Prin asocierea spirolactonelor cu saluretice, care frînează reabsorbția proximală și distală a sodiului, dispunem de o metodă terapeutică de mare valoare în tratamentul unora din edemele refractare din cursul insuficienței cardiace. Tratamentul acesta combinat are și avantajul de a reduce pierderile de potasiu provocate de saluretice.

Este evident că înainte de a se eticheta că un cardiac este rezistent la saluretice și a se aplica tratamentul asociat cu spirolactonă, se impune a se verifica dacă :

— bolnavul a primit doza corectă de digitală ;

— a ținut un regim hiposodat ;

— au fost tratate manifestările secundare ca : revărsatele pleurale sau peritoneale, hipoproteinemia etc. care frînează efectul diureticelor.

Scanned with OKEN Scanner

Prin folosirea celor mai bune diuretice în insuficiența cardiacă, se constată că eficiența lor depinde de :

— tipul etiologic al cardiopatiei ;
— tratamentul în condiții ambulatorii sau de spitalizare
— tratamentele anterioare ;
— forma clinică a insuficienței cardiace ;

1. În funcție de etiologie, Friedberg (1959) constată rezultate excelente în majoritatea cazurilor de ischemie coronariană cu insuficiență cardiacă, indiferent dacă evoluează cu sau fără hipertensiune, precum și în cardiopatiile reumatismale (vezi tabelul I).

Tabelul I

Răspunsul la diuretice, în funcție de etiologie

Tipul de cardiopatie	Răspuns foarte slab	Răspuns slab	Răspuns bun	Răspuns excelent	Total
Ischemie coronariană cu hipertensiune	38	22	54	160	274
— fără hipertensiune	53	30	40	175	298
Hipertensiune	20	5	18	0	43
Reumatism	60	33	36	135	264
Cord pulmonar	33	4	9	2	48
Lues	4	0	3	1	8
Boală congenitală	5	2	4	1	12
Endocardită bacteriană	18	3	3	0	24
Hipertiroidie	5	2	8	0	15
Ate cauze	4	2	8	0	14
	240	103	183	474	1 000

(După Friedberg)

Rezultate foarte slabe se observă în insuficiența cardiacă secundară endocarditei bacteriene, și slabe în cordul pulmonar decompensat. Autorul sus-citat a putut obține un răspuns diuretic bun și o ameliorare clinică evidentă după ce au fost cercetați sau îndepărtați factorii asociați care complicau boala. Un diuretic apare astfel ineficace în cursul unei complicații, putînd produce însă rezultate excelente la scurt timp după îndepărtarea acesteia.

Friedberg face o mențiune specială în privința rezultatelor relativ slabe la tinerii cu hipertensiune malignă, asociată adesea cu alterarea funcției renale (tabelul I).

Scanned with OKEN Scanner

2. Pe materialul statistic bogat a lui Friedberg, însumînd 1 000 de cazuri de insuficiență cardiacă, eficiența diureticului a fost mai mare la bolnavii tratați ambulatoriu decît la bolnavii spitalizați (tabelul II).

Tabelul II

Răspunsul la diuretice în funcție de conduita terapeutică

Tipul cazului	Răspuns foarte slab	Răspuns slab	Răspuns bun	Răspuns excelent	Total
Ambulatoriu	13	82	153	454	702
La pat (în spital sau acasă)	227	21	30	20	298
	240	103	183	474	1 000

(După Friedberg)

În vederea analizării acestui criteriu de eficiență a medicației diuretice, trebuie ținut seama și de faptul că, la majoritatea bolnavilor tratați ambulatoriu, se poate presupune, din capul locului, lipsa unei severități manifeste a insuficienței cardiace.

Asupra importanței tratamentelor anterioare, aplicate bolnavilor cu insuficiență cardiacă, am mai avut ocazia să insistăm în special în ce privește tonicele cardiace. Tabelul III ilustrează diferența mare a rezultatelor ob-

Tabelul III

Răspunsul la diuretice, în funcție de tratamente anterioare

Felul răspunsului	Cazuri netratate în prealabil	Cazuri sub control cu tratament anterior	Cazuri refractare
Foarte slab	0	0	240
Slab	0	0	103
Bun	10	61	112
Excelent	38	319	117
Total	48	380	572

(După Friedberg)

ținute cu diuretice, la bolnavi tratați și netratați în prealabil.

Scanned with OKEN Scanner

4. Răspunsul diuretic depinde şi de forma clinică a insuficienţei cardiace (dreaptă sau stîngă) (tabelul IV). Rezultate spectaculare se observă la bolnavii cu insu-

Tabelul IV

Răspunsul la diuretice, în funcţie de insuficienţa cardiacă (dreaptă sau stîngă)

Forma clinică a insuficienţei cardiace	Răspuns foarte slab	Răspuns moderat	Răspuns bun	Răspuns excelent	Total
1. Insuficienţă cardiacă stîngă					
A. Dispnee, dispnee nocturnă	0	0	7	31	38
B. Dispnee, raluri	4	8	45	199	256
C. Ortopnee, hidrotorax	5	7	24	12	40
2. Insuficienţă cardiacă dreaptă					
A. Edem, hepatomegalie	91	40	95	230	456
B. Regurgitare tricuspidiană	32	22	7	2	63
C. Ascită	108	26	5	0	139

(După Friedberg)

ficienţă stîngă pură, în timp ce eficienţa diureticului este scăzută la cardiacii cu regurgitaţie tricuspidiană, mai ales cînd există ascită asociată, ceea ce reduce foarte mult din eficacitatea diuretică.

TERAPEUTICA ASOCIATĂ

1. **Regimul alimentar.** Utilizarea noilor diuretice nu numai că nu poate face abstracţie, ci presupune, în mod obligatoriu, şi aplicarea concomitentă a tratamentului clasic al edemelor la cardiaci : repaus, regim, digitalizare, evacuarea transsudatelor.

În insuficienţa cardiacă gravă, cu edeme întinse, restricţia de sodiu alimentar este indicată şi permite salureticului de a fi activ (Friedberg, 1959 ; Richterich, 1959 şi alţii).

Uneori, s-au admis cantităţi mari de sare în cursul tratamentului cu derivaţi ai clorotiazidei, considerîndu-se că se poate conta pe efectul unui supliment de saluretic, aşa cum un diabetic îşi sporeşte doza de insulină la un supliment de zahăr. Aceasta a dus însă la retenţia de apă, pe care clorotiazida sau derivaţii săi nu au reuşit s-o elimine, ceea ce a necesitat administrarea unui diuretic mercurial.

P. Teodorescu şi colab. (1961) constată că mărirea aportului de sare duce, în insuficienţele grave, la refacerea

Scanned with OKEN Scanner

edemelor. În acelaşi sens se exprimă şi alţi autori (Friedberg, 1956) care afirmă că, în cardiopatii considerate netratabile, medicaţia cea mai eficientă este uneori o reducere strictă, bine controlată, a aportului de sare.

Nu lipsesc însă argumente nici în sprijinul acelor autori care se înscriu în favoarea unui regim mai larg în sare. Astfel, Eskwit (1959), în cazurile de insuficienţă cardiacă congestivă tratate cu digitală, clorotiazidă, diuretice mercuriale (la nevoie) şi regim cu sare la discreţie, nu a observat apariţia unor semne de insuficienţă cardiacă refractară la tratament şi nu a decelat simptome de insuficienţă renală. După acest autor, aplicarea restricţiei de sare este inutilă, de cînd dispunem de noile diuretice. Regimul liber în sodiu face să dispară tulburările balanţei electrolitice care se mai întîlnesc în insuficienţa cardiacă congestivă. Haward şi colab. (1959) atrag la rîndul lor atenţia asupra riscurilor restricţiei alimentare de sodiu în special cînd se administrează diuretice puternice şi mai ales în tratamente prelungite.

Din cele arătate rezultă că introducerea diureticelor moderne, cu posibilitatea unui tratament îndelungat, a provocat discuţii în privinţa aportului alimentar de sare la bolnavii cu insuficienţă cardiacă şi a dat naştere la puncte de vedere mai liberale ; problema trebuie privită însă în funcţie de gradul deficienţei cardiace şi de balanţa hidroelectrolitică. Noi am avut ocazia să urmărim bolnavi în insuficienţă cardiacă supuşi unui tratament îndelungat cu saluretice, fără tulburări electrolitice şi unde un aport de sare în alimentaţie de 3—5 g/zi (fără ca bolnavii să-şi adauge sare la masă) a fost bine tolerat. În pierderi bruşte, masive şi repetate de sodiu, sub influenţa diureticelor puternice (organomercuriale injectabile, saluretice), restricţia de sare poate fi uneori periculoasă. Ne-am convins însă, pe de altă parte, că un aport crescut de sare poate temporiza uneori „uscarea" edemelor şi favorizează, în mod cert, refacerea lor în intervalele dintre curele diuretice.

2. **Tonicardiace.** Am avut ocazia să arătăm că în insuficienţa cardiacă uşoară este uneori de prisos administrarea diureticelor. Ameliorarea se poate obţine prin repaus, dietă, tonice cardiace şi, ca o consecinţă, apare şi efectul diuretic.

În insuficienţa cardiacă de gravitate medie sau severă, medicaţia diuretică se impune, dar efectul acesteia este

Scanned with OKEN Scanner

în mare măsură dependent de ameliorarea hemodinamicii prin terapia tonicardiacă (Scherf, 1951). În acelaşi sens se exprimă Chassagne (1958) care constată un răspuns crescut la diuretice după ameliorarea circulaţiei. Uneori acţiunea diureticului mercurial este nulă sau foarte slabă, la debutul tratamentului unei insuficienţe cardiace manifeste şi este eficientă, după tratamentul cu tonice cardiace, aşa cum ne-am putut convinge şi noi înşine. Tratamentul cu tonice cardiace permite obţinerea rezultatelor satisfăcătoare cu doze mai mici de diuretice.

Nu putem împărtăşi părerea acelora care consideră că obţinerea rezultatelor foarte bune cu medicaţia diuretică permite, în unele cazuri, excluderea tonicelor cardiace din terapia insuficienţei cardiace. Aşa cum subliniază Ciorapciu şi colab. (1962), cauza primară a insuficienţei cardiace este deficienţa miocardică, iar diureticele au doar rolul de a îndepărta unul din barajele care îngreunează travaliul inimii.

3. **Repausul.** Medicaţia diuretică plus repaus = diureză mărită este o ecuaţie valabilă. Este un fapt clinic de observaţie curentă, că, la bolnavii trataţi ambulatoriu, creşterea volumului urinar se produce în special noaptea.

În acelaşi sens sînt şi cercetările lui Mach şi Muller (1961). Aceşti autori, pe 162 de determinări urinare, efectuate la cardiacii spitalizaţi, găsesc numai la 16% valori crescute ale aldosteronului (peste 20 μg în 24 de ore). Rezultatele lor sînt confirmate şi de Laragh (1962).

După Muller (1959), un individ normal, trecînd de la poziţia culcată la poziţia în picioare, prezintă o creştere a aldosteronuriei, în urma micşorării presiunii diferenţiale la nivelul joncţiunii tirocarotidiene. Acelaşi fenomen se petrece la cardiaci, dar mai intens din cauza stazei periferice. La normali, întoarcerea venoasă către inima dreaptă se face echilibrat, în timp ce la cardiacii descompensaţi întoarcerea totalităţii sîngelui venos către atriul drept este încetinită în ortostatism. Scăderea homeostazică a secreţiei de aldosteron nu se realizează decît imperfect. În sprijinul acestei concepţii, menţionăm că o eliminare de aldosteron la cardiaci normali în repaus poate să crească exagerat cu ocazia unui efort fizic.

4. **Corectarea deficitului în potasiu.** Corectarea acestui efect farmacologic nedorit, propriu multor diuretice, în

Scanned with OKEN Scanner

special acetazolamidei şi benzotiadiazinelor, a intrat în practica medicală ca o regulă. Aceasta face ca manifestările de hipokaliemie, considerate ca un pericol major în insuficienţa cardiacă, să fie foarte rar semnalate în ultima vreme.

Hipokaliemia trebuie suspecta tăori de cîte ori la bolnavii cu insuficienţă cardiacă, aflaţi sub diuretice, nu se obţin rezultate şi cînd natriuria se menţine foarte scăzută.

Factorii care favorizează apariţia hipokaliemiei la cardiaci :

— Digitalizarea, ca efect aditiv. Unele accidente toxice atribuite glicozidului, în special tulburările de ritm, se datoresc de fapt hipokaliemiei.

— Administrarea prelungită de clorură de amoniu favorizează excreţia de potasiu în acelaşi timp cu ionii de clor.

— Cazurile asociate cu ciroză, unde tulburarea metabolismului potasiului este frecventă şi deosebit de severă (Friedberg, 1959).

— Utilizarea răşinilor schimbătoare de cationi era una din cauzele depleţiei mari de potasiu. Metoda este azi aproape complet abandonată.

— Asocierile diuretice de tipul diamox — organomercuriale cresc eliminările de potasiu, paralel cu eliminările de bicarbonaţi.

— Tulburările dispeptice, legate de fenomenele de stază din cursul insuficienţei cardiace, duc la pierderi de potasiu prin vărsături, diaree şi aport deficient, datorită anorexiei.

— Tratamentul cu corticoizi.

— Hiperaldosteronismul secundar.

Datorită multitudinii factorilor care pot favoriza un deficit de potasiu, controlul periodic biologic al potasiului se impune de la sine. Datele din literatură menţionează totuşi foarte rar cazuri unde kaliemia a scăzut sub 3 mEq/l. Electrocardiogramele bolnavilor aflaţi sub tratament îndelungat cu saluretice nu pun în evidenţă modificări în cazurile în care potasemia se situează între 3 şi 4 mEq/l.

Semnele clinice de deficit potasic adesea lipsesc. Excepţional, au fost descrise pareze şi paralizii flaşte, semne de orientare pentru această tulburare electrolitică.

Evitarea pierderilor de potasiu se face prescriind regim alimentar bogat în sucuri de fructe, salate şi prin adminis-

Scanned with OKEN Scanner

trarea de clorură de potasiu, 2—4 g/zi. Cum am mai arătat, tratamentul combinat saluretice + spirolactone face inutilă administrarea clorurii de potasiu.

Mach (1961) recomandă administrarea simultană de potasiu şi oxigen. Se reduce astfel hipoxia celulară, procesele metabolice se refac, sodiul părăseşte celula şi locul lui este luat de potasiu, aldosteronul scade şi diureza revine.

5. **Corectarea bolii de bază.** Diureticele devin eficiente numai în urma tratamentului afecţiunilor intercurente, al complicaţiilor (tratamentul anticoagulant în embolii pulmonare, antiinfecţios al endocarditei subacute etc.) şi în urma evacuării colecţiilor lichidiene, prin toracenteză şi paracenteză. Veyrat (1959) şi Veyrat şi colab. (1959) obţin o scădere a excreţiei urinare de aldosteron şi o creştere remarcabilă a natriuriei în insuficienţele cardiace manifeste refractare la tratamentul diuretic, după evacuarea ascitelor prin paracenteză.

O serie de autori ca Davies (1959), Cossio şi alţii arată avantajele flebotomiei în insuficienţa cardiacă congestivă. Prin această metodă s-ar obţine o degajare a venei cave, care duce la o reducere a aldosteronuriei. Dimpotrivă, Davies reuşeşte să provoace hiperaldosteronism prin obstrucţia venei cave superioare, cu toate că Mach şi colab. (1961) nu acordă importanţă practică acestui procedeu.

DIFICULTĂŢI ÎN TRATAMENTUL CU DIURETICE

Acestea pot fi atribuite stadiului insuficienţei cardiace, dietei alimentare, conduitei terapeutice şi medicaţiei propriu-zise.

1. În funcţie de stadiul insuficienţei cardiace, dificultăţile depind de:

— insuficienţa cardiacă cu edeme rebele, mai ales cînd se asociază cu ascită;

— excreţia spontană de sodiu în urină sub 3 mEq/l înainte de tratament, fapt care este de prognostic foarte rezervat;

— insuficienţa cardiacă complicată (tromboembolii, infecţii etc.);

— diminuarea presiunii coloidosmotice, ceea ce determină o creştere a aldosteronului şi probabil şi o creţie crescută de hormon antidiuretic;

— asocierea insuficienţei cardiace cu o insuficienţă renală.

Scanned with OKEN Scanner

2. Uneori, bolnavul este acela care supraapreciază indicațiile terapiei adjuvante, în special ale regimului alimentar. În acest sens putem constata, la unii bolnavi, un „fanatism" în restricția sodată, ceea ce duce, în caz de tratament prelungit cu saluretice sau organomercuriale, la un sindrom de depleție salină. Alții, dimpotrivă, consideră că tratamentul diuretic prelungit și intensiv poate suplea efectele nedorite ale unei ingestii libere de sare; în ambele eventualități nu se obține, de multe ori, efectul terapeutic dorit.

3. Cauzele insuccesele medicației diuretice pot rezida, firește, și în conducerea tratamentului de către medic. În acest sens, putem vorbi de dificultăți și de erori terapeutice. Dificultățile constau în efectele secundare care „autolimitează" sau suprimă chiar efectul diuretic, ca de pildă hiponatremia, hiperaldosteronismul etc. Erori sînt reprezentate prin subaprecierea măsurilor terapeutice asociate, și, în primul rînd, a tonicardiacelor, care nu pot fi înlocuite de diuretice, chiar în cazuri cînd acestea produc o ameliorare hemodinamică evidentă; în subaprecierea tratamentului etiologic (antiinfecțios) (patogenic anticoagulant) sau chiar simptomatic asociat, a evacuării revărsatelor pleurale și peritoneale etc.

Alteori, erorile terapeutice constau în prelungirea medicației diuretice și după dispariția edemelor, perseverarea în administrarea unui preparat care, timp de 5—7 zile, nu a determinat nici o diureză apreciabilă și nici o creștere a natriuriei, ezitînd în asocierea a două diuretice (de exemplu saluretice + spirolactonă) și, firește, desconsiderarea unei complicații, în primul rînd a unei insuficiențe renale sau a cirozei concomitente.

4. Cauzele insuccesele în legătură cu medicația decurg din efectele nedorite ale acțiunii normale farmacologice a diureticului respectiv. Apar astfel tulburările electrolitice menționate și unele tulburări metabolice (ale acidului uric, ale glicemiei, ale lipemiei, ale ureei).

Tot în acest grup trebuie menționate efectele antidiuretice ale medicamentelor prescrise concomitent cu diureticele. Astfel, piramidonul, în doză zilnică de 2 g, duce în 80% din cazuri la o retenție de apă și sare, mergînd pînă la creșterea greutății. Suprimarea administrării de piramidon determină o diureză apoasă salină. S-a ob-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V

Tulburările electrolitice după medicaţia diuretică în insuficienţa cardiacă

Natura tulburării	Importanţa insuficienţei cardiace	Importanţa complicaţiilor	Importanţa măsurilor terapeutice	Consideraţii terapeutice
Hiponatremie a) Prin deperdiţie	+ Restricţie strictă sodică, terapie diuretică la o insuficienţă cardiacă evidentă	++ Pierderi de sare apă prin vărsături, transpiraţii profuze, exsudat, ascită, fistule şi drenaje chirurgicale, pneumonie cu pierdere de sare, insuficienţă suprarenală etc.	++ Restricţii de Na pe primplan Medicaţie diuretică excesivă cu diureză mare Înlăturarea mecanică de apă şi sare (puncţie)	În cazuri grave, substituţie prudentă de Na (plus restricţie de apă), eventual administrare de K în special la apariţie după diuretice.
b) Prin diluţie	Numai în forme grave de insuficienţă cardiacă cu tulburare a metabolismului celular +++	Complicaţii diverse care agravează stadiul de compensare (pierderi de sare, apă, transpiraţie, exsudat pot fi şi factori favorizanţi sau declanşatori +	Restricţii de Na şi aport liber de apă pe primplan. Diuretice fără aport mare de lichid, infuzii ACTH şi cortizon ++	Nici o substituţie de Na. Tratamentul complicaţiilor. Intensificarea tratamentului tonicardiac, inclusiv a terapiei diuretice Tratament cu glucocorticoizi, restricţie uşoară de apă. Concomitent terapia hipokaliemiei
c) Forme combinate	Ca şi mai sus, precum şi în ciroza cardiacă	Ca mai sus, precum şi hipoproteinemie, ciroză hepatică etc.	Ca mai sus	Ca în forma prin diluţie, precum şi ameliorarea nutriţiei
Alcaloză hipocloremică	Apare mai uşor în insuficienţa cardiacă gravă, pentru că există o retenţie intensă de Na şi la o administrare de diuretice se elimină mai mult Cl (şi K), respectiv în hiperaldosteronism secundar intens.	Favorizată de vărsături şi diaree Favorizată de alcaloză şi deficit în K +	Terapie intensă cu diuretice mercuriale, concomitent cu restricţie mare de Na şi retenţie, cauză principală. De asemenea după hidroclorotiazidă, mai puţin după clorotiazidă +++	Clorură de amoniu sau intermitent inhibitori ai carboanhidrazei, în cazuri grele, şi administrare de K
Deficit în K	Prin însăşi insuficienţa cardiacă şi o dată cu agravarea ei (tulburarea metabolismului celular sub acţiunea aldosteronului) +	Alimentaţie deficitară (anorexie etc.). Pierderi de K prin diaree, nefropatie poliurică etc. Ciroză hepatică în stări cu alcaloză în hiponatremie etc. ++	În restricţie şi retenţie intensă de Na toate diureticele pot influenţa eliminarea de K, în primul rînd inhibitorii carboanhidrazei şi clorotiazida, dar şi hidroclorotiazida, mercurialele, clorura de amoniu, schimbătorii de cationi. Posibil, în intoxicaţie digitalică, în tratament concomitent cu ACTH sau cortizon ++	K pe cale dietetică sau medicamentoasă. În alcaloză, KCl În acidoză, $KHCO_3$ În utilizarea inhibitorilor carboanhidrazei, $KHCO_3$ În diureză masivă mercurială, K profilactic Relaţii şi combinaţii frecvente cu alcaloza hipocloremică
Acidoză hipercloremică	(eventual acidoză prin insuficienţă dreaptă)	Practic, numai în leziuni renale primare	Declanşată de terapia cu clorură de amoniu, eventual inhibitorii carboanhidrazei şi schimbătorii de cationi	Înlăturarea medicaţiei cu acidifiante, eventual tratament cu bicarbonat şi lactat
Deshidratare a) hipertonică		Pierdere de apă (prin intestin, transpiraţie etc.),	Pseudorestricţie de apă la aport liber de sare	Administrare prudentă de apă, concomitent cu restricţie de Na
b) izotonică		Ca mai sus	Medicaţie diuretică excesivă	În cazuri grele, NaCl 0,9 %

(După Jahrmärker)

Scanned with OKEN Scanner

servat în special că acțiunea diureticului mercurial, administrat concomitent cu piramidon, scade sau este chiar suprimată.

Doze mari și medii de morfină au, de asemenea, un efect antidiuretic. Huchard a afirmat de mult că morfina „paralizează" rinichiul.

Incidente, accidente. Bogata literatură apărută în urma utilizării masive în ultimii ani a diureticelor noi în insuficiența cardiacă ne permite să conchidem că efectele secundare și accidentele se întîlnesc relativ rar față de numărul mare de cazuri tratate. Din această cauză, ținînd seama de rolul deosebit al medicației diuretice în tratamentul insuficienței cardiace, nu trebuie să existe teamă în utilizarea lor, în alegerea preparatelor celor mai active și a dozei optime.

Cunoașterea incidentelor și accidentelor este necesară pe de o parte pentru că acestea pot suprima efectul diuretic al preparatului, iar pe de altă parte fiindcă aceste manifestări sînt uneori greșit interpretate drept insuficiență cardiacă refractară. Esențial în cunoașterea efectelor secundare este faptul că mijloacele terapeutice de care dispunem permit, în cele mai multe cazuri, prevenirea, corectarea și înlăturarea lor.

În capitolul general consacrat incidentelor, accidentelor și complicațiilor medicației diuretice sînt expuse cele mai importante dintre ele. În acest capitol subliniem doar tulburările mai frecvent întîlnite în cursul insuficienței cardiace tratate cu diuretice.

1. *Tulburările balanței hidroelectrolitice.* În funcție de utilizarea în insuficiența cardiacă gravă a anumitor diuretice un timp mai îndelungat, pot surveni într-o fază avansată, ca și în tratamentul edemelor de alte cauze : hipokaliemie, alcaloză hipocloremică, acidoză hipercloremică, hiponatremie (tabelul V).

Apariția acestora are implicații serioase din punctul de vedere al folosirii diureticelor în bolile cardiace.

a) *Pierderea de potasiu* este tulburarea electrolitică relativ mai frecventă și totodată mai greu diagnosticată ; aceasta și datorită faptului că ea poate să existe chiar atunci cînd potasiul seric este în limite normale.

Aproape toate diureticele active utilizate în insuficiența cardiacă duc la eliminare crescută de potasiu.

Scanned with OKEN Scanner

Hipokaliemiile severe sînt adesea generate de lipsa de aport de potasiu, doze mari de diuretice (Gaunt, 1959) administrate şi după dispariţia edemelor, continuarea tratamentului atunci cînd diureticul se dovedeşte ineficace şi cu o natriurie scăzută.

Semnele clinice constau în astenie, constipaţie, slăbiciune musculară, tulburări de ritm cardiac (extrasistole), somnolenţă şi, în cazuri avansate, paralizii flaşte, mai mult sau mai puţin întinse, stare de confuzie şi comă. Electrocardiografic se constată : unda *P* amplă, mare, *PQ* scurtat, *T*-aplatizat sau inversat, *ST* subdenivelat, *QT* alungit şi apariţia undei *U*.

Răsunetul hipokaliemiei în cardiopatii constă în declanşarea aritmiilor prin creşterea toxicităţii digitalei. Asemenea aritmii sînt mai frecvente în urma tratamentului îndelungat cu derivaţi benzotiadiazinici, fără corectarea adecvată a pierderilor de potasiu (Friedberg); fenomenul „redigitalizării", prin eliminarea edemelor, trebuie considerat ca o sensibilitate crescută la digitală în prezenţa carenţei în potasiu şi nu ca o mobilizare a digitalei, reţinută în organism, cum credeau altădată Miller şi colab. (1931), Schnitker şi colab. (1937). Este judicios din acest punct de vedere ca, în prezenţa unei toxicităţi glicozidice, să se corecteze hipokaliemia. Administrarea concomitentă de digitală care provoacă ea însăşi hipokaliemie, a mărit riscul hipopotasemiei, prin efect aditiv.

Înlocuirea pierderilor urinare de potasiu este adesea dificilă la bolnavii cu insuficienţă cardiacă din cauza anorexiei, greţurilor, diareei etc. Diareea poate fi ea însăşi produsă de o digitalizare excesivă şi chiar de administrarea de sucuri de fructe şi de săruri de potasiu în scop corectiv.

Identificarea şi corectarea pierderii de potasiu sînt importante şi pentru faptul că pun în faţă problema folosirii şi aprecierii eficienţei unui diuretic. Astfel apariţia unor manifestări aparţinînd hipokaliemiei este greşit interpretată uneori drept lipsă de răspuns la tratamentul diuretic, determinînd o întrerupere a medicaţiei, în loc de o corectare a acesteia. Alteori, se recurge la diuretice mai eficiente sau se administrează diuretice + digitală în cantităţi excesive, într-un efort inutil de a obţine o diureză corespunzătoare.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul pierderilor de potasiu va consta în administrarea de sucuri de fructe şi de săruri de potasiu, respectiv clorură de potasiu *per os*, 2—4 g; în rare cazuri se fac perfuzii intravenoase, cu 1—2 g clorură de potasiu.

b) *Alcaloza hipocloremică* este consecinţa utilizării prelungite în timp a diureticelor mercuriale. Se ştie că acestea îşi dispută încă întîietatea în întrebuinţarea lor, în insuficienţa cardiacă, datorită eficienţei lor mari şi promptitudinii răspunsului diuretic.

Această tulburare electrolitică este adesea uşor corectată prin administrarea de clorură de amoniu şi întreruperea temporară a organomercurialelor. Se vor evita factorii alimentari şi medicamentoşi care ar putea produce anorexie, vărsături şi care ar împiedica înlocuirea clorurilor excretate.

c) *Acidoza hipercloremică* se întîlneşte rar, ca urmare a unui tratament prelungit cu acetazolamidă, sau în urma unei administrări excesive de clorură de amoniu. Această tulburare apare mai uşor în cazurile de asociere a acetazolamidei cu clorură de amoniu; altădată, a fost observată şi în urma utilizării răşinilor schimbătoare de ioni.

d) *Hiponatremia* poate fi întîlnită în insuficienţa cardiacă gravă, la bătrîni, denutriţi şi este considerată adesea răspunzătoare de lipsa eficienţei terapeutice a diureticelor (vezi graficul din fig. 15).

În rare cazuri sindromul de hiponatremie este determinat de o depleţie de sodiu, consecutivă unui tratament diuretic excesiv (diureză profuză) la intervale scurte, la care se asociază un aport redus de sodiu, ori este observat în urma repetatelor toracenteze sau paracenteze, precum şi după diaree, transpiraţii foarte mari şi mai ales cînd factorii de mai sus se combină. În asemenea situaţii trebuie îndepărtată cauza hiponatremiei şi se poate încerca administrarea cu prudenţă de sare în perfuzie hipertonică sau, mai bine şi mai simplu, *per os*.

În cele mai multe cazuri hiponatremia este datorită diluţiei, prin retenţie anormală de apă, aşa cum se întîmplă la bolnavii cu un aport foarte redus de sodiu, dar cu o ingestie liberă de apă, ori după perfuzii de lichide hipotonice.

Scanned with OKEN Scanner

În hiponatremia de diluție nu sînt indicate soluțiile hipertonice, deoarece acestea pot chiar agrava insuficiența cardiacă. Se va limita însă aportul de apă la 1 000 ml/zi și se vor putea folosi acetazolamida și clorura de

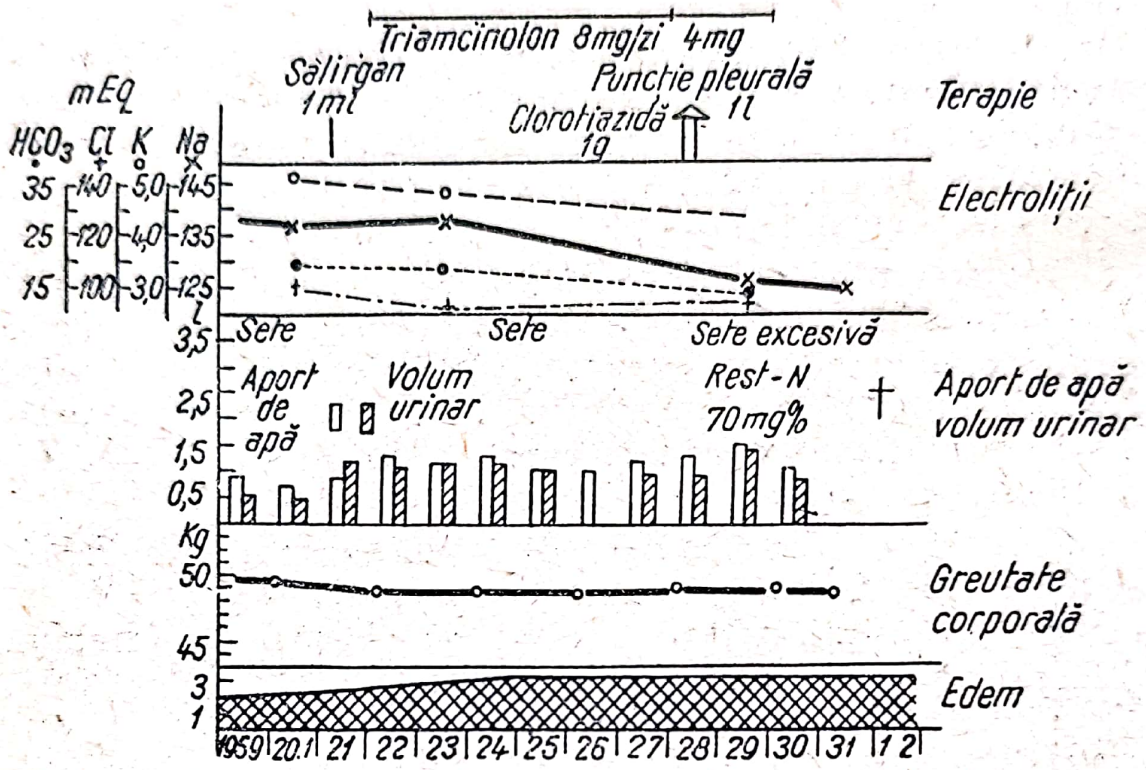


Fig. 15. — Hiponatremie terminală în edemul cardiac rezistent la tratament (după Jahrmärker).

amoniu. Uneori, sînt utile ureea (50—100 g, în soluție de 25%, pe cale orală) sau manitolul, intravenos, în soluție de 20%.

Manifestările clinice ale sindromului sînt expuse în capitolul „Incidente, accidente și contraindicații ale medicației diuretice". Alte tulburări metabolice întîlnite în cadrul tratamentului insuficienței cardiace nu prezintă nimic specific față de tulburările identice din alte sindroame edematoase tratate cu diuretice, motiv pentru care vor fi înfățișate în altă parte.

Mai trebuie semnalate exteriorizarea și agravarea unui diabet latent, prin tulburarea metabolismului hidraților de carbon sub tratamentul îndelungat cu benzotiadiazine. De aceea, se va proceda la dozarea glicemiei și la urmărirea ei în cursul tratamentului prelungit. Această eventualitate, de altfel rară, nu poate fi o contraindicație a tratamentului cu tiazide în insuficiența cardiacă, deși incidența unui diabet latent la cardiacii ateroscleroși nu

este rară ; cunoaşterea acestei complicaţii posibile impune însă precauţiile amintite. La întreruperea tratamentului, glicemia revine rapid la normal.

Sub tratamentul cu diuretice, la bolnavii în insuficienţă cardiacă poate să apară uneori o hiperazotemie. În peste 50 % din cazurile de insuficienţă cardiacă, ureea în sînge depăşeşte 0,50g‰, consecutiv tulburărilor hemodinamice proprii insuficienţei cardiace. Prezenţa ureei uşor crescute nu contraindică, în mod absolut, utilizarea benzotiadiazinelor şi nici chiar cea a diureticelor mercuriale (B. Theodorescu, 1960 ; Reubi, 1962). Se impune aprecierea existenţei unei insuficienţe renale concomitente, cel mai simplu prin stabilirea densităţii urinii. O densitate sub 1 015 la aceşti bolnavi, oligurici, impune multă prudenţă. De asemenea, este necesar controlul ureei, înainte de tratament şi repetat în cursul administrării diureticelor, mai ales la bolnavii hipertensivi cu insuficienţă cardiacă. Tratamentul de probă poate fi uneori util ; dacă după prima injecţie de diuretic mercurial sau după trei zile de tratament cu cloro- sau hidroclorotiazidă ureea are tendinţă de creştere, tratamentul trebuie întrerupt.

2. *Accidente alergice şi de netoleranţă.* După teofilină şi derivaţii săi, preparate încă utilizate în insuficienţa cardiacă, deşi mai rar, pot să apară cefalee, insomnii, excitaţie, greţuri şi convulsii.

La diuretice mercuriale prin supradozaj pot să apară : stomatită, gingivită, colită, erupţii şi nefrită mercurială. Excepţional, s-au citat cazuri de moarte subită prin fibrilaţie ventriculară după injectări intravenoase de diuretic mercurial (Himbert, 1961). Este, de aceea, recomandabil ca tratamentul cu diuretice mercuriale să fie făcut mai ales prin injecţii subcutanate sau intramusculare.

Benzotiadiazinele au toxicitate mică ; excepţional, produc fenomene de sensibilizare (granulopenii, trombopenii cu purpură, urticarie etc.).

3. *Alte incidente.* În ateroscleroză s-au descris tromboembolii în urma diurezelor mari, bruşte (Marvel şi colab., 1951 ; Lyons, 1952 ; Demanet şi colab., 1962). Ţinînd seama de posibilitatea intervenţiei substanţelor

Scanned with OKEN Scanner

tromboplastinice în apariţia acestui incident, unii autori au preconizat folosirea preventivă a anticoagulantelor în cursul tratamentului cu diuretice (Mach şi colab., 1962).

La bolnavi bătrîni cu insuficienţă cardiacă şi cu adenom de prostată s-au descris cazuri cu retenţie acută de urină, în special după diureticele mercuriale, ca urmare a răspunsului diuretic intens şi brusc (Tcherning, Friedberg şi alţii).

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAȚIA DIURETICĂ ÎN HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Prin eficacitatea lor remarcabilă şi de durată, prin administrarea lor comodă (peroralĕ) şi prin toxicitatea lor minimă, salureticele au cucerit în terapeutica bolii hipertensive un loc de frunte, pe care nimeni nu-l mai contestă. Asocierea salureticelor la medicamentele hipotensoare permite o potențare reciprocă; se obțin astfel efecte favorabile cu doze mai mici din fiecare medicament. Frecvența şi intensitatea efectelor secundare nedorite scad în mod apreciabil. Rezultate excelente hipotensoare, obținute recent cu derivați noi din grupul benzotiazidic sau cu preparatele înrudite ca mecanism de acțiune, determină ca, uneori, diureticele să fie preferate hipotensoarelor clasice, putînd constitui singura medicație antihipertensivă.

Introducerea diureticelor, în special a salureticelor, în terapia hipertensiunii arteriale a avut la bază faptul binecunoscut din practica medicală, şi anume eficacitatea unui regim sărac în sodiu. În acest sens a fost firesc să se încerce acțiunea de „desalinizare" rapidă a hipertensiunii arteriale cu salureticele care duc, primar, la o eliminare crescută de sodiu prin urină şi, secundar, la eliminarea crescută de apă.

Primele rezultate favorabile obținute în tratamentul hipertensiunii arteriale cu diuretice (salyrgan) au fost semnalate încă de către Volhard (1931) şi Martini (1938).

Acțiunea hipotensoare a diureticelor sulfamidice a fost relatată de Hollander şi colab. (1957), Freis şi colab.

Scanned with OKEN Scanner

(1957), Wilkins şi colab. (1958). De atunci această proprietate hipotensoare a căpătat o confirmare largă, devenind parte integrantă a tratamentului actual al hipertensiunii arteriale (P. Teodorescu, 1962; Reubi, 1962).

BAZE FIZIOPATOLOGICE

Braun-Menendez (1954), Dahl şi colab. (1957 *a*; 1957 *b*) au susţinut că în hipertensiunea esenţială la om şi în hipertensiunile experimentale, apar tulburări ale metabolismului apei şi sodiului. Faptele clinice de observaţie arată însă că natremia se menţine în limite normale în hipertensiunea arterială. Natremia nu se modifică sub influenţa saluretícului, deşi se produc eliminări mari de NaCl, într-un timp scurt. Aceasta a determinat pe unii autori (Tobian şi colab., 1952 şi 1954; Gross şi colab., 1958 şi alţii) să considere că în hipertensiunea esenţială la om şi în cea experimentală retenţia de sare şi de apă este în primul rînd tisulară (*historetenţie*). Cercetările care au utilizat Na radioactiv au confirmat, la hipertensivi, existenţa unui exces de sodiu în compartimentul celular. Singh presupune că retenţia de sodiu în fibrele musculare ale peretelui arteriolar determină o creştere a excitabilităţii acestor fibre şi, ca o consecinţă, creşterea tonusului şi a rezistenţei periferice. Astfel este favorizată persistenţa hipertensiunii arteriale. După Tobian şi colab. (1954), hipertensiunea arterială, cel puţin în stadiul de debut, cînd nu au apărut încă alterările vasculare secundare, ar putea fi consecinţa îngroşării edematoase a peretelui arteriolar. Efectul hipotensiv al clorotiazidei sau al hidroclorotiazidei, s-ar datora, după această concepţie patogenică, pierderii de sodiu şi de apă din pereţii arteriolari. Lumenul vascular poate astfel să se dilate şi rezistenţa periferică poate să scadă (Mimini şi colab., 1959).

În favoarea acestui punct de vedere pledează următoarele argumente:

După administrarea de clorotiazidă sau a altor derivaţi benzotiazidici, ca şi după o dietă prelungită săracă în sare, reacţia presoare este mai puternică ca înainte de tratament. Explicaţia constă în faptul că extragerea de NaCl permite o dilatare vasculară periferică şi astfel o reacţie mai puternică a întregului sistem vascular la excitaţiile presoare.

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul retenției de sodiu în peretele arterial nu este încă precizat. Genest și colab. (1960) au demonstrat existența unei hipersecreții de aldosteron în hipertensiunea arterială, iar Laragh (1960), în hipertensiunea de lungă durată cu complicații vasculare și renale și în special în hipertensiunea malignă, unde valorile de aldosteron pot depăși normalul de 30 de ori. Este posibil ca mineralocorticoizii să determine retenția de sodiu și apă în peretele arterial (Tobian și colab., 1958).

DIURETICELE ȘI HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ

Modul de acțiune. Ipotezele asupra modului de acțiune antihipertensivă a diureticelor sînt încă nesatisfăcătoare în întregime.

Dollery (1962) susține punctul de vedere după care efectul hipotensiv este consecința depleției hidrosaline. S-ar realiza astfel, dar de o manieră mai rapidă și mai energică, efectele regimului fără sare. Dacă se restabilește cantitatea de sodiu în organism prin administrare orală, suplimentară sau se readuce volumul plasmatic la normal prin perfuzii de dextran, dispare răspunsul hipotensiv precoce (Hollander și colab., 1959). Alt argument în favoarea efectului natriuretic poate fi oferit de faptul că, la normotensivi, poate să survină o scădere ușoară și tranzitorie a tensiunii arteriale maxime (2—3 cm), în momentul efectului diuretic maxim al hidroclorotiazidei. Pe de altă parte însă scăderea natremiei și a volumului plasmatic produsă de saluretice s-a dovedit a fi tranzitorie; deși efectul hipotensor persistă, natremia și volumul plasmatic revin rapid la nivelul anterior începerii tratamentului.

Hollander și colab. (1959) discută de aceea posibilitatea unei acțiuni directe vasculare a diureticelor. După acești autori, pierderea de sodiu sau reducerea volumului plasmatic nu par a fi direct răspunzătoare de scăderea tensiunii arteriale, deoarece corectarea valorilor acestor parametri nu este urmată constant de o revenire a tensiunii arteriale la valorile anterioare. De asemenea, acești autori nu confirmă ipoteza după care clorotiazida și diureticele mercuriale ar scădea tensiunea arterială și la normotensivi. Ei admit că efectul hipotensiv al clorotiazidei și al derivaților săi este inițiat de salureză; dar acesta

Scanned with OKEN Scanner

continuă atît după încetarea administrării medicamentului, cît şi în timpul tratamentului, dacă se adaugă fluorhidrocortizon, care anulează efectul natriuretic al clorotiazidei. Se poate presupune că atît clorotiazida, cît şi diureticele mercuriale determină o reducere a tensiunii arteriale, prin interferenţă cu un mecanism presor arterial, localizat în rinichi.

S-a susţinut în aceeaşi ordine de idei că nici acţiunea hipotensoare a spirolactonelor nu pare a fi consecinţa unei reduceri a volumului plasmatic, deoarece corectarea pierderii de sodiu şi a volumului plasmatic nu este urmată, nici de rîndul acesta, de o revenire a tensiunii arteriale la valorile anterioare. După Losse şi colab. (1961), diureticele sulfamidice ar acţiona ca antagonişti parţiali ai corticosteroizilor reţinători de sare şi în primul rînd ai aldosteronului. Pentru aceasta pledează următoarele:

— administrarea concomitentă de clorotiazidă şi aldosteron nu duce la retenţie de sodiu;

— hipertensiunea arterială la şoarece, provocată prin administrarea concomitentă de cortizon şi de sare, este modificată prin hidroclorotiazidă (Gross şi colab., 1958):

— hipertensiunea hidrocortizonică, în al cărei mecanism de apariţie nu intervine NaCl, rămîne neinfluenţată de saluretic.

În mecanismul de acţiune hipotensoare a diureticelor s-a încercat a se acorda o importanţă şi modificărilor metabolismului potasiului, survenite în urma utilizării saluretice lor. Astfel, Brahms şi colab. (1959), Suduca (1962) consideră că diureticele sulfamidice îşi desfăşoară efectul lor hipotensiv, în măsura în care determină o hipokaliemie netă. Suduca discută chiar oportunitatea adăugirii potasiului în cursul tratamentului cu diuretice. În acelaşi sens, Grieble şi colab. (1962) constată că reducerea cantităţii de potasiu alimentar în timpul tratamentului cu saluretice contribuie la scăderea tensiunii arteriale, la bolnavii hipertensivi. Urmărind ionograma la 29 de hipertensivi, înainte şi în cursul tratamentului cu esidrex sau nefrix, noi nu am putut constata nici un paralelism între efectul hipotensor al salureticului şi gradul hipokaliemiei. Valorile kaliemiei întîlnite de noi au fost de altfel uşor şi inconstant scăzute în cursul acestui tratament (3,8—3,9 mEq/l). În trei cazuri cu hipokaliemie

Scanned with OKEN Scanner

între 3 şi 3,2 mEq/l, efectul hipotensor nu a fost deosebit ; mai mult, suplimentarea cu KCl 4 g/zi în aceste cazuri nu a avut o influenţă nefavorabilă asupra tensiunii arteriale. Datele noastre confirmă cele constatate de Dollery (1962). Credem că efectele dietei Kempner, prin care se obţine o creştere a raportului K/Na în ser, pledează, de asemenea, împotriva efectului hipotensor al hipokaliemiei. Redăm, după Dollery (1962), diferitele ipoteze propuse pentru explicarea acţiunii hipotensoare a diureticelor benzotiazidice :

— Depleţia (spolierea) de sodiu.
— Depleţia (spolierea) de potasiu.
— Reducerea volumului plasmatic.
— Reducerea volumului lichidului extracelular.
— Reducerea volumului lichidului intracelular.
— Reducerea eliminării şi distribuţiei medicamentelor hipotensoare (în special pentru mecamilamină şi pempidină), probabil prin alcalinizarea urinii şi prin legarea acestor medicamente de proteinele plasmatice.
— Spolierea (depleţia) de catecolamine.
— Reducerea rezistenţei periferice printr-un mecanism necunoscut, posibil în legătură cu unul din cele menţionate mai sus.

După Reubi (1962), diureticele sînt indicate în toate formele de hipertensiune, în afară de formele foarte uşoare, care nu necesită această terapie şi formele care se însoţesc de azotemie peste 100 mg%. Hipertensiunea arterială cu determinare renală este o contraindicaţie formală pentru tratamentul cu diuretice.

Diuretice mercuriale. Cu organomercurialele se poate obţine o scădere bruscă a hipertensiunii arteriale, cu eliminări crescute de sare prin urină, mai ales în hipertensiunea cu inimă decompensată. În aceste cazuri, după organomercuriale, se poate obţine o creştere ulterioară a sensibilităţii bolnavului la hipotensoare. Diureticele mercuriale nu pot avea cu toate acestea un rol deosebit în tratamentul hipertensiunii arteriale, pentru că nu pot fi administrate continuu, iar efectul medicaţiei scade cu timpul ; în plus, apar adesea manifestări secundare.

Răşini schimbătoare de cationi. Literatura ceva mai veche menţionează unele rezultate favorabile (Martini, 1953 ; Craig şi colab., 1952 ; Eberhardt şi colab., 1954 ; Herken şi colab., 1952 ; Böhm şi colab., 1955 ; Reinhardt, 1958). Administrarea concomitentă de răşini şi hipotensoare permite o reducere a dozelor acestora din urmă. Totuşi, răşinile schimbătoare de cationi nu s-au dovedit mult superioare respectării corecte a unei diete fără sare. De aceea, această medicaţie a fost practic abandonată în tratamentul hipertensiunii.

Scanned with OKEN Scanner

Acetazolamida (ederen, diamox, diacarb). Este practic fără valoare în terapia hipertensiunii, unde tratamentul trebuie să fie îndelungat, deoarece inhibitorii anhidrazei carbonice determină acidoză hipercloremică și hipokaliemie, care „autolimitează" efectul diureticului.

Benzotiadiazinele. Acțiunea hipotensoare a *clorotiazidei* a fost semnalată pentru prima oară de Hollander și colab. (1957). Administrată singură influențează favorabil hipertensiunea arterială labilă, în 40% din cazuri după Hollander (1959) și în 75% din cazuri, după Finnerty și colab. (1958), Laroche și colab. (1961) și alții. În hipertensiunea arterială malignă, rămîne în general fără efect (Freis și colab., 1957; Richterich, 1958; Losse și colab., 1959 și alții).

Deosebit de activă este clorotiazida în combinație cu hipotensoarele, în special cu ganglioplegicele, alcaloizii din *rauwolfia*, hidralazinele și alcaloizii de *veratrum* (Coldwell, 1958; Harrington și colab., 1958; Heider și colab., 1958; Cottier și colab., 1959; Hermann și colab., 1958; Lee și colab., 1958; Schreiner, 1958). De altfel, încă din 1957, Freis și colab., ca și Wiekins, au subliniat efectul hipotensor remarcabil, adesea spectacular, obținut prin administrare de clorotiazidă la bolnavii în prealabil simpatectomizați, fapt confirmat ulterior și de alți autori. Asocierea cu saluretice permite o reducere cu 50% a dozelor de hipotensoare (Coldwell, 1958; Freis, 1959; Schmid și colab., 1959 și alții).

Clorotiazida se utilizează în doză de 0,500—1 g/zi, chiar 1,5 g/zi (Spühler și colab., 1958). Tratamentul se face în cură discontinuă. Efectul hipotensor al clorotiazidei survine, în general, după 5 ore; alteori, însă, apare abia după 70 de ore sau chiar 14 zile. Vakil (1960) constată efecte imediate modeste, dar mult mai energice în a 7-a zi de la începerea tratamentului. Cele mai bune rezultate le-a obținut în combinație cu alcaloizii din grupul *rauwolfia* sau prin asociere triplă: clorotiazidă-rauwolfia-ganglioplegice. După oprirea tratamentului, tensiunea arterială are tendință de a reveni la valorile anterioare, în decurs de 1—14 zile (Beem și colab., 1958; Freis, 1959; Vakil, 1960). Reluarea tratamentului determină un răspuns tot atît de bun, ca și la prima cură (Vakil, 1960). Clorotiazida nu își modifică activitatea, ea fiind indicată pentru un tratament de durată lungă.

După Hollander și colab. (1959), scăderea tensiunii arteriale este mică, de numai 10—15 mm Hg, atît pentru

Scanned with OKEN Scanner

maximă, cît şi pentru minimă. Spühler şi colab. (1958) au constatat o scădere medie mai mare, şi anume : pentru maximă 39 mm Hg şi pentru minimă 16 mm. La bolnavii cu valori mari ale tensiunii arteriale (de exemplu 250/130 mm Hg) se pot obţine reducerile cele mai impresionante.

Freis (1959) remarcă în cursul tratamentului o reducere a oscilaţiilor tensionale, atît de frecvente în hipertensiune.

Hidroclorotiazida (nefrix, esidrex) poate fi administrată singură, la început 50—150 mg/zi, iar cînd natriuria s-a redus doza se reduce la 25 mg/zi. Mai des tratamentul cu nefrix este asociat cu medicaţia hipotensoare, ceea ce permite o reducere cu aproximativ 50% atît a dozelor de diuretic, cît şi a celor de hipotensor.

Noi ne-am putut convinge de eficacitatea dozelor mici, chiar 12,5—25 mg/zi, în cazurile de hipertensiune arterială necomplicată. Acolo unde rezultatele au fost mediocre, mărirea dozelor nu ne-a făcut să obţinem efecte mai bune.

C. C. Iliescu şi şcoala lui recomandă următoarea gradaţie în tratament :

— repaus, dietă hiposodată şi sedative timp de 7 zile ;

— hidroclorotiazidă, 100 mg/zi, timp de 7 zile ;

— dacă tensiunea arterială nu scade, se asociază hipopresol (dihidrazinoftalazină), 25 mg, de 2—3 ori/zi, timp de 7 zile.

Aplicarea tratamentului cu hidroclorotiazidă trebuie să fie discontinuă, 2—4 zile de tratament pe săptămînă. În forma aceasta de administrare, medicaţia poate fi continuată timp îndelungat, sub control clinic şi biologic periodic.

După cum am mai arătat, în tratamentul hipertensiunii arteriale se preferă asocierea dintre hipotensoare şi diuretice (Hollander şi colab., 1959 ; Reubi, 1962, Böck, 1963 ; Iliescu şi colab., 1961 ; P. Teodorescu şi colab., 1961 ; Zosin, 1961 şi alţii). Prin administrarea lor concomitentă se obţin o potenţare a acţiunii lor şi o reducere a dozelor ; astfel pot fi evitate efectele secundare. Este inutil de a se încerca, cu orice preţ, obţinerea scăderii tensiunii arteriale numai cu o singură medicaţie ; chiar dacă se reuşeşte aceasta, nu se pot evita efectele secundare.

Scanned with OKEN Scanner

Böck (1963) recomandă următoarea schemă de asociere, în vederea obținerii unui efect hipotensor progresiv :

În tratamentul formelor ușoare și mijlocii ale hipertensiunii arteriale : rezerpină + saluretic sau rezerpină + hidralazină + saluretic.

În cazul unor rezultate nesatisfăcătoare, se poate trece la combinații mai active : saluretic + alfametildopa ; saluretic + guanetidină sau saluretic + guanetidină + alfametildopa.

Reubi (1962) recomandă în hipertensiunea moderată, timp de cîteva zile, numai saluretice ; în cazul cînd efectul este slab sau lipsește, se vor asocia alcaloizi din rauwolfia sau (și) hidralazină. În formele grave, Reubi recomandă asocierea cu guanetidină. În formele maligne, autorul propune pentru primele zile asocierea pendiomidului cu saluretice.

La Simpozionul din noiembrie 1962, care a avut loc la Timișoara, simpozion consacrat hipertensiunii arteriale, P. Teodorescu în raportul său, a recomandat următoarea conduită terapeutică : 1) în formele incipiente de boală, în stadiul I, cînd tensiunea arterială diastolică nu depășește 100 mm Hg, recomandă tratament ambulatoriu cu sedative, asociate cu diuretice benzotiazidice ; 2) în cazurile în care tensiunea diastolică se află între 100 și 120 mm Hg, se indică asocierea la tratamentul sedativ și diuretic a rezerpinei ; 3) în cazurile în care tensiunea diastolică este de 120—140 mm Hg, se recomandă tratament plurimedicamentos, în primul rînd asocierea diureticelor benzotiazidice (sau a clortalidonei) cu hipazin (combinație de rezerpină cu hidrazinoftalazină) ; 4) în cazurile în care tensiunea diastolică depășește 140 mm, la asocierea de mai sus autorul raportului recomandă în plus și guanetidina (ismelin).

Reiese din această prezentare schematică importanța salureticelor în tratamentul oricărui din stadiile hipertensiunii arteriale, precum și necesitatea asocierii ganglioplegicelor sau a guanetidinei în cazurile foarte severe.

Sub administrarea de hidroclorotiazidă, volumul urinar crește cu 600—2 500 ml/zi, în raport cu gradul retenției hidrosaline (P. Teodorescu și colab., 1961). Eliminările de sodiu și clor cresc de 3 ori față de normal (Hermann și colab., 1958). Kaliureza este de asemenea crescută (Richterich, 1959 ; Losse, 1959 ; Platts 1959).

Efectul hipotensor survine după 12—24 de ore, de unde concluzia desprinsă de unii autori că scăderea ten-

Scanned with OKEN Scanner

siunii arteriale, urmînd creşterii natriurezei, ar fi în legătură cu aceasta. Scăderea medie a maximei în hipertensiunea esenţială este de 2,7 cm Hg şi este mai netă ca scăderea presiunii minime, care este de 0,9 cm Hg.

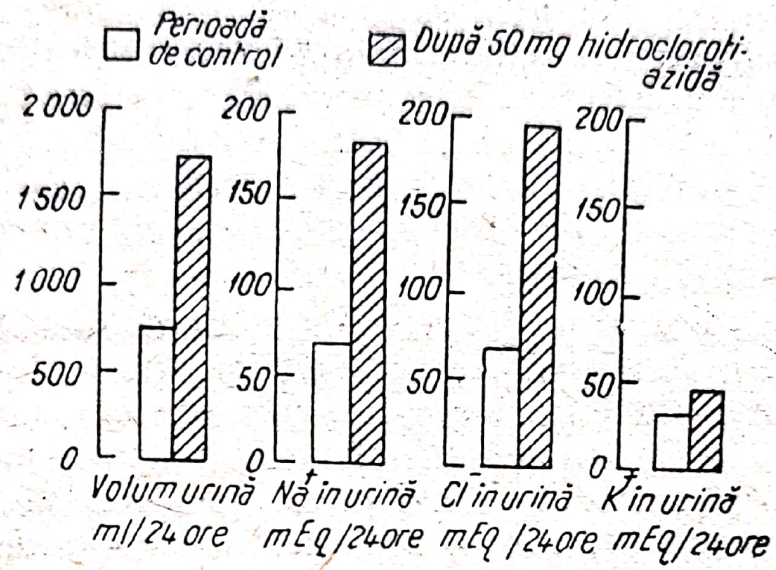


Fig. 16. — Raportul dintre electroliţii din urină şi volumul urinar, înainte şi după administrarea de 50 mg de hidroclorotiazidă (după Losse).

Cînd se administrează asocierea hidroclorotiazidă-hipotensoare, scăderea medie pentru presiunea maximă poate fi între 5 şi 6 cm Hg, iar pentru minimă 1,4—2,1 cm Hg. În cazuri cu valori tensionale foarte mari, după Bessoles (1959), scăderea maximei poate fi de 8 cm Hg (reprezentînd 30—33% din tensiunea arterială iniţială) şi a minimei de 3,5 cm Hg (reprezentînd pînă la 35% faţă de tensiunea arterială iniţială). Din numeroase statistici rezultă că presiunea sistolică este mai sensibilă la tratamentul cu hidroclorotiazidă decît cea diastolică, din care cauză apare o micşorare a tensiunii diferenţiale.

În ceea ce priveşte ritmul cardiac, hidroclorotiazida determină la hipertensivi o rărire a pulsului care coincide cu scăderea tensiunii arteriale. Trebuie menţionat că la normotensivi diureticul provoacă o accelerare a pulsului în plin efect diuretic, accelerare care se poate prelungi timp de 48 de ore. Diureticul are un efect favorabil şi relativ rapid asupra diferitelor tulburări subiective şi obiective, pe care le prezintă bolnavii hipertensivi (P. Teodorescu şi colab., 1961). Cefaleea, în special frontală,

Scanned with OKEN Scanner

insomnia, dispneea dispar la scurt timp de la instituirea tratamentului. Ameţelile, palpitaţiile, tulburările coronariene se atenuează sau se distanţează în timp, uneori putînd chiar să dispară.

Leziunile fundului de ochi nu se modifică însă de cele mai multe ori. Totuşi, sînt citate cazuri în literatură (Guny, Gilgenkranz, Chevrier şi Herzog, Bessoles), la care au survenit ameliorări ca : ştergerea sau dispariţia unei hemoragii retiniene, diminuarea edemului. Aceasta din urmă justifică încercările unor autori de a utiliza saluretice în cazuri de accidente cerebrale, iminente în cursul hipertensiunii arteriale.

În unele cazuri de hipertensiune arterială cu modificări oculare de gradul al II-lea şi al III-lea, am putut constata şi noi unele ameliorări ale fundului de ochi, dar după cîteva luni de tratament cu nefrix. În general, modificările electrocardiografice, în cazul cînd există, nu sînt influenţate de tratament. Pe de altă parte, hipokaliemia, care poate surveni ca o consecinţă a tratamentului îndelungat cu saluretice, fiind de obicei moderată, nu se reflectă pe traseele electrice.

Asupra tabloului sanguin, hidroclorotiazida produce doar variaţii mici şi fără importanţă ale numărului hematiilor, fie în sensul creşterii, fie în sensul scăderii lor, aşa cum am constatat în cazurile pe care le-am urmărit. Hematocritul crescut în multe cazuri dovedeşte o hemoconcentraţie, cifra cea mai ridicată întîlnită de noi la sfîrşitul unei cure fiind de 51%. Uneori, această hemoconcentraţie impune prudenţă în administrarea diureticului, dat fiind riscul posibil al accidentelor, la hipertensivi.

Variaţiile numărului granulocitelor şi al trombocitelor au fost de regulă mici. În unele cazuri, unde tratamentul cu nefrix (2×25 mg) a fost aplicat un timp mai îndelungat, am putut observa o tendinţă la leucopenie cu neutropenie şi limfocitoză relativă, care a retrocedat în perioada de suprimare a salureticului.

În privinţa modificărilor biochimice, ele sînt de mică intensitate sub tratamentul cu hidroclorotiazidă. Cu toate acestea, cum de obicei este vorba de cure repetate, se impune un control biologic periodic (optim săptămînal), îndeosebi al ionogramei.

Scanned with OKEN Scanner

Clortalidona. Primele observații au fost făcute de Reutter și Schaub (1959), care au constatat după clortalidonă (hygroton) o scădere considerabilă a tensiunii arteriale. Cottier și colab. (1960) confirmă rezultatele, tratînd cu bune rezultate bolnavii hipertensivi un timp mai îndelungat ($2^1/_2$—7 luni); nu au remarcat nici un efect secundar. Frank și colab. (1960), de asemenea, tratează 25 de hipertensivi, obținînd o scădere atît a presiunii sistolice, cît și a celei diastolice.

În ceea ce privește conduita de tratament, se recomandă, în perioada de atac, 2—3 comprimate (a 100 mg) timp de 7 zile, iar ca tratament de întreținere, 1—2 comprimate /săptămînă.

Durata efectului depinde de doză. Astfel, cu 100 mg de hygroton se obține o scădere a tensiunii arteriale timp de două sau trei zile, în timp ce cu 200 mg, scăderea tensiunii arteriale durează 3—5 zile. De aceea, Frank și colab. (1960) recomandă ca posologie optimă administrarea intermitentă de cîte 200 mg. În cursul tratamentului, acești autori n-au observat scăderea potasemiei. Tensiunea arterială la normotensivi nu este influențată de hygroton (Keller, 1960; Leppla și colab., 1960). Pe o statistică bogată, Ford (1960) arată că, la bolnavii care n-au mai fost tratați pînă atunci cu saluretice, se obține sub clortalidonă o scădere apreciabilă a tensiunii diastolice în 83,1% dintre cazuri. Suduca (1962) comunică rezultate foarte bune la bolnavii hipertensivi tratați ambulatoriu, constatînd scăderea maximei și a minimei cu valori între 15 și 40%. Autorul nu a obținut rezultate mai bune prin asocierea clortalidonei cu hipotensoare tipice.

Scăderea tensiunii arteriale la bolnavii tratați cu clortalidonă este însoțită și de o ameliorare clinică. Astfel s-a notat dispariția semnelor funcționale. Uneori, s-a obținut normalizarea electrocardiogramelor. La hipertensivi obezi, se înregistrează o scădere notabilă în greutate.

Clortalidona este indicată în hipertensiunea arterială esențială. În hipertensiunea cu determinare renală se înregistrează eșecuri, astfel că tratamentul cu această substanță nu este recomandabil.

Preparatul este bine suportat, se indică însă suplimentare cu potasiu în curele prelungite.

Scanned with OKEN Scanner

Diebold şi colab. (1962) obţin rezultate satisfăcătoare în cazul asocierii unui hipotensor de sinteză, 10-*metoxirezerpină* (decaserpil), cu *benztiazidă*: 30—60 mg de 10-metoxirezerpină + 20 mg de benztiazidă. La aceasta se adaugă 250 mg KCl/zi. Autorii au tratat cu succes chiar hipertensiuni visceralizate, rezistente la alte tratamente. Scăderea tensiunii arteriale a fost rapidă şi importantă (30—70 mm mercur pentru maximă şi 20—40 mm mercur, pentru ninimă). Tulburările funcţionale au dispărut sau s-au micşorat. Toleranţa a fost excelentă. Nu s-a înregistrat nici un incident vascular, chiar la coronarieni, şi nici un efect psihodepresor; de asemenea, nici o tulburare electrolitică; nu a crescut ureea, nu s-a modificat sedimentul urinar în sens patologic.

Bendroflumetiazida are o eficienţă mare din punctul de vedere al acţiunii sale antihipertensive. Administrată singură s-a dovedit adesea foarte eficace. Se prescrie în doze de 10—40 mg /zi.

Grieble şi colab. (1962) au tratat cu bendroflumetiazidă bolnavi cu hipertensiune arterială în diferite stadii, care primiseră anterior fie rezerpină, fie diuretice din grupul benzotiazidelor, fie asocierea de diuretice şi rezerpină. Toţi bolnavii au fost urmăriţi ambulatoriu. Preparatul a determinat o scădere a presiunii arteriale, dar după o administrare mai îndelungată. Nu a fost nevoie de a se asocia o altă medicaţie hipotensoare.

Plurilul (*benzilhidroflumetiazidă*) (pluril sau FT81) are o acţiune puternic saluretică. Se administrează în doză de 4—5 mg care este echivalentă cu 25 mg hidroclorotiazidă sau cu 500 mg clorotiazidă. Este practic lipsit de toxicitate şi pierderile de potasiu sînt moderate. În hipertensiunea arterială s-au obţinut efecte bune cu doze de 2,5 mg. Diferenţa faţă de alte saluretice pare să fie numai cantitativă.

Politiazida (*P 2 525*) este un nou derivat benzotiadiazinic, cu o putere diuretică mai mare. Acţiunea lui se prelungeşte timp de 36 de ore, după administrarea unei singure doze. Lefebvre şi colab. (1962) au cercetat efectul hipotensiv al politiazidei fie administrată ca atare, fie în combinaţie cu alte substanţe hipotensive, în special cu rezerpina. Doza recomandată este de 8 mg. Se indică să fie administrată dimineaţa. Atunci cînd se administrează politiazidă singură, efectul hipotensiv este pro-

Scanned with OKEN Scanner

gresiv, maximum fiind realizat în cea de a 4-a săptămînă de tratament. Aproximativ 50% din bolnavii trataţi prezintă o scădere moderată a tensiunii arteriale sistolice; la cealaltă jumătate s-a notat chiar o scădere tensională sistolică importantă. Tensiunea diastolică scade moderat în o treime din cazuri şi mai puternic, în celelalte două treimi. Politiazida menţine tensiunea arterială scăzută la bolnavii care au fost trataţi anterior cu alte antihipertensive. Asocierea cu rezerpina ameliorează şi mai mult rezultatele obţinute cu politiazidă singură.

Efectele secundare sînt moderate. Ionii plasmatici nu înregistrează modificări. Se constată o kaliurie uşoară, dar raportul Na/K în urină creşte mult după tratament. Chiar în cazurile în care a apărut o hipokaliemie discretă, manifestările clinice au lipsit (Lefebvre şi colab., 1962).

Ismelin-navidrex-K (*guanetidină cu ciclopentiazidă şi potasiu*) este o combinaţie medicamentoasă foarte eficace. O tabletă conţine 10 mg guanetidină şi 0,15 mg ciclopentiazidă. Reducerea dozei de guanetidină prin asociere cu diureticul face ca medicaţia să fie mai uşor suportată, iar efectele secundare să fie mai rare şi mai reduse. În general, s-au obţinut scăderi apreciabile ale presiunii sistolice şi ale presiunii diastolice, atît la bolnavii care au mai fost anterior în tratament cu hipotensoare, cît şi la cei netrataţi pînă atunci. Rezultatele sugerează că asocierea produce efecte similare cu cele obţinute prin doze mari de guanetidină.

Spirolactonele. În hipertensiunea arterială, fie ea benignă sau malignă, unii autori (Laragh, Grieble ş.a.) admit existenţa unei hipersecreţii de aldosteron. De aici încercarea de a folosi spirolactona în tratament. Pînă în prezent sînt încă puţine studii la om. În hipertensiunea arterială experimentală s-au obţinut rezultate (Cauwenberge şi colab., 1962).

La unii hipertensivi Hollander şi colab. (1959) au putut constata că spirolactona, în doză de 200—400 mg/zi, exercită o netă acţiune hipotensivă, chiar dacă nu se făcea nici o restricţie dietetică de clorură de sodiu.

Regimul hipertensivului tratat cu diuretice

O întrebare de importanţă practică este aceea dacă în timpul administrării continue de diuretice sulfamidice la bolnavii hipertensivi mai trebuie sau nu să se limiteze

Scanned with OKEN Scanner

aportul de sodiu. Părerile sînt încă împărțite. Spühler și colab. (1958), Freis și colab. (1958) consideră că efectul hipotensor al salureticului crește prin restricția sării (din alimentație). În caz de aport nelimitat de sare, ar fi necesare doze mai mari de diuretice pentru obținerea aceloraşi efecte. După Losse și colab. (1960), problema nu poate fi privită în general, ci numai prin individualizare, stabilindu-se pentru fiecare bolnav cantitatea de sare permisă pe zi.

Wilkins și colab. (1958), Spühler și colab. (1959), Grieble și colab. (1962) și mulți alții consideră că restricția dietetică de sare la bolnavii supuși la tratamentul cu saluretice poate fi de multe ori ridicată și în aproape toate cazurile regimul poate fi mult mai larg.

După Bőck (1963), prescrierea unei diete care să conțină sub 1 g NaCl /zi, ar fi de-a dreptul o greșeală în tratamentul hipertensiunii arteriale. Dieta strictă hiposodată este greu de suportat un timp îndelungat, o atare reducere a aportului de sodiu favorizează o kaliureză mare ; secreția de aldosteron crește în timpul regimului sărac în sodiu etc. Statisticile arată că supraviețuirea hipertensivilor supuși la o restricție foarte severă de sodiu nu este mai îndelungată decît a hipertensivilor la care restricția de sodiu a fost moderată (Grieble și colab., 1962). Dacă administrarea de tiadiazine se dovedește a fi ineficace în reducerea tensiunii arteriale la acești bolnavi, se va apela la asocierea ganglioplegicelor și în special a guanetidinei. Restricția severă de sare ar fi fără rost.

Experiența noastră ne arată că un tratament de durată cu 25 mg de hidroclorotiazidă permite o cantitate de sare pe zi în jur de 2—3 g.

Repausul. Trebuie subliniat ca un avantaj important faptul că terapia cu diuretice moderne permite, în majoritatea cazurilor, menținerea unei activități sociale normale.

În hipertensiunea arterială decompensată sau în hipertensiunea arterială de origine renală, repausul rămîne însă obligatoriu (Bessoles, 1959). Efectul medicației saluretice poate fi astfel crescut.

★

Asocierea terapeutică a spirolactonei cu clorotiazidă sau cu clortalidonă a fost studiată de Crauston și colab. (1962). Efectele par favorabile. În cazul asocierii spirolactonei cu clortalidonă s-a constatat scăderea *clearance*-ului

Scanned with OKEN Scanner

ureei. Potasiul plasmatic nu se modifică cu mult, deoarece spirolactona creşte potasemia, iar clorotiazida o scade. Totuşi, după tratamente prelungite se notează tendinţă la hipokaliemie. Doza de clortalidonă a fost de 50 mg/zi, cea de spirolactonă de 500 mg/zi. Dozele mai mari de clortalidonă par a fi mai active, dar pierderea de potasiu este mai mare.

Grieble şi colab. (1962) au studiat asocierea bendroflumetiazidă — spirolactonă. Aceasta determină o scădere a presiunii sistolice, dar mai puţin a celei diastolice.

La bolnavii cu hipertensiune malignă rapid instalată, asocierea bendroflumetiazidă + spirolactonă, concomitent cu suprimarea sodiului din alimentaţie, nu a reuşit să reducă tensiunea arterială; într-un sfert din cazuri, s-au înregistrat accidente (acidoză, hiperkaliemie).

INCIDENTE. ACCIDENTE

Utilizarea diureticelor moderne în hipertensiunea arterială este azi larg răspîndită. Numărul efectelor secundare este mic; chiar atunci cînd apar, sînt fără gravitate.

După utilizarea prelungită de clorotiazidă şi hidroclorotiazidă în doze mari (peste 500 mg clorotiazidă; peste 50 mg hidroclorotiazidă) pot să apară uneori: 1) tulburări ale metabolismului electrolitic; 2) incidente vasculare; 3) fenomene alergice.

1. **Tulburări ale metabolismului electrolitic.** Deşi potasiul seric scade uneori pînă la 3 mEq/l, totuşi, aşa cum subliniază majoritatea autorilor, spre deosebire de afecţiunile hepatice şi cardiace, la hipertensivi nu apar simptome clinice şi electrocardiografice de hipokaliemie. Weller, Bőck atrag atenţia asupra faptului că această tulburare electrolitică a fost în general mult supraapreciată pentru bolnavii hipertensivi trataţi cu saluretice. Losse şi colab. (1959), pe 200 de bolnavi trataţi cu clorotiazidă şi hidroclorotiazidă, săptămîni şi luni, nu au observat nici un efect secundar. P. Teodorescu şi colab. (1961) nu au înregistrat nici un accident cu nefrix.

Experienţa noastră ne permite să confirmăm datele acestor autori. Se impune totuşi controlul sistematic al potasiului plasmatic, în primele săptămîni de tratament,

Scanned with OKEN Scanner

mai ales în cazurile în care intervin şi pierderi de potasiu din alte cauze (vărsături, diaree, intervenţii chirurgicale etc). Suplimentarea orală de potasiu printr-un regim bogat în fructe şi vegetale este adesea suficientă; de regulă, se recomandă administrarea de clorură de potasiu, 1—2 g/zi.

În boala Cushing, suplimentarea cu potasiu este obligatorie, pentru că aceşti bolnavi au eliminări crescute de potasiu şi o hipokaliemie frecventă.

Alte tulburări metabolice citate în literatură după tratamente prelungite sînt:

— Creşterea uricemiei, relativ rară (Losse şi colab., 1959; Oren şi colab., 1958; Jaquen, 1961).

— Creşterea glicemiei, uneori punînd în evidenţă un diabet zaharat, pînă atunci latent, sau agravînd un diabet zaharat, pînă atunci foarte bine tolerat (Grabner şi colab., 1958; Gauer, 1960 etc.).

2. **Incidente vasculare.** Asocierea salureticelor cu hipotensoare (rezerpină, ganglioplegice etc.) poate produce uneori o scădere tensională prea puternică (Berinyi şi colab., 1960; Loose şi colab. 1959 şi alţii).

După asocierea cu ganglioplegice se constată uneori hipotensiune ortostatică (Cottier şi colab., 1959; Freis şi colab., 1957; Freis 1959 şi alţii). Nu rare ori şi salureticele singure produc asemenea incident.

În două cazuri de hipertensiune arterială tratate cu nefrix, am putut constata la începutul tratamentului, fenomene discrete de hipotensiune ortostatică, probabil în urma unei depleţii masive hidrosaline. Fenomenele au fost tranzitorii şi nu au necesitat întreruperea tratamentului.

3. **Fenomene alergice.** Acestea sînt foare rare, după Iaffe şi colab. (1958), Vakil (1960) şi alţii. S-au semnalat totuşi exanteme trecătoare, erupţii papuloase, hematurie şi, excepţional, trombopenie sau agranulocitoză.

Cauzele insucceselor medicaţiei diuretice în hipertensiunea arterială ţin, de obicei, de:

a) Teama de a utiliza diureticele active un timp suficient de prelungit.

b) Teama de a utiliza doze eficiente.

c) Neasocierea cu medicamente hipotensoare, în cazul cînd rezultatele cu saluretice sînt slabe.

d) Unele efecte secundare.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAȚIA DIURETICĂ ÎN SINDROMUL NEFROTIC

Înainte de a discuta utilizarea clinică a medicației diuretice în bolile renale, trebuie stabilit în ce măsură diureticele pot fi nocive pentru un rinichi bolnav și în ce grupe de boli renale poate fi utilizată această medicație?

Majoritatea autorilor subliniază acțiunea nocivă a diureticelor asupra rinichiului funcțional deficitar, de unde derivă contraindicația lor în insuficiența renală. Utilizarea diureticelor este posibilă numai în absența oricărui semn de leziune nefritică: hematurie, hipertensiune, hiperazotemie etc. (C. C. Dimitriu și Beroniade, 1963).

Această afirmație este valabilă nu numai cu privire la diureticele mercuriale, ci și în ceea ce privește benzotiazidele și clortalidona, care, după cum se știe, reduc filtratul glomerular (Braun și colab., 1961), scad fluxul plasmatic renal (Buchborn și colab., 1957) și cresc reabsorbția de uree, favorizînd retenția azotată (Bartorelli, 1960; Cl. Laroche, 1962). Asemenea tulburări apar și după utilizarea spirolactoniei și a triamterenului (Baba și colab., 1962, Grauston și colab., 1962, Leback, 1962; Shaldon și colab., 1962). Ele nu sînt datorite toxicității acestor diuretice, ci în primul rînd, acțiunii lor hemodinamice și metabolice. În insuficiența renală, însă, medicația diuretică poate agrava leziunile existente (Friedman și colab., 1960) sau poate releva clinic o insuficiență renală pînă atunci latentă (Laroche și colab., 1962).

Reubi (1962) este mai puțin categoric decît alți autori în ce privește nocivitatea salureticelor în insuficiența re-

Scanned with OKEN Scanner

nală; totuşi, insistă asupra folosirii lor, numai dacă *clearance*-ul inulinei se menţine peste 15—20 ml/min.

De aceea, indicaţia diureticelor în bolile renale este limitată la sindromul nefrotic, nefroza lipoidică, nefropatia gravidică, glomeruloscleroza diabetică (Kimmelstiel-Wilson), glomerulonefrita lobulară, nefropatia din lupusul eritematos diseminat.

BAZE FIZIOPATOLOGICE

Nefroza lipoidică, după cum se ştie, se traduce clinic şi biologic prin edeme foarte pronunţate, albuminurie masivă, hipoproteinemie — în special scad serumalbuminele — hiperlipemie, hipercolesterolemie. După cum se ştie, factorii principali care intervin în apariţia edemelor sînt *hipoproteinemia*, *diminuarea volumului plasmatic consecutivă hipoproteinemiei*, *hiperfuncţia corticosuprarenală* cu *hipersecreţie de aldosteron*, *consecutivă hipovolemiei*; în anumite cazuri, este semnalată scăderea filtratului glomerular, — de multe ori consecinţa modificărilor organice ale membranei bazale.

Albuminuria este *primum movens* în geneza edemelor. Ea antrenează hipoproteinemia, cu scăderea presiunii oncotice a plasmei. Apa şi electroliţii se acumulează în spaţiile extracelulare. Consecutiv, apare hipovolemie. Aceasta, prin excitarea receptorilor de volum amintiţi, produce, în mod reflex, o excitare diencefalică, de unde o secreţie sporită de glomerulotrofină (ASH sau *aldosteronostimuling hormone*), care stimulează secreţia de aldosteron, la nivelul cortexului suprarenal. Hipersecreţia de aldosteron, nu reuşeşte însă să corijeze hipovolemia, întrucît fuga proteică persistă, iar presiunea oncotică nu este suficientă pentru a reţine, în compartimentul intravascular, apa şi sodiul. Acestea extravazează continuu către sectorul interstiţial, edemul creşte şi hiperaldosteronismul se menţine (Cauwenberge şi colab., 1962).

Bilanţul apei şi al electroliţilor pledează, la rîndul lui, în favoarea intervenţiei aldosteronului în sindromul nefrotic. Reubi (1962) arată că în perioada de stare a nefrozei se reţine mai mult sodiu decît apă, în timp ce, în perioada de remisie, eliminarea sodiului depăşeşte pe aceea a apei. În general, în faza de retenţie sodică, la bolnavii cu nefroză lipoidică, cu hipokaliemie prin kaliurie

Scanned with OKEN Scanner

crescută aceasta revine la normal, o dată cu dispariția edemelor.

Administrarea unor diuretice care determină o creștere însemnată a kaliuriei necesită prudență la acești bolnavi, deoarece foarte des ei prezintă un deficit de potasiu, încă înainte de începerea tratamentului.

CORTICOTERAPIA

În nefroza lipoidică la copil, ca și în unele cazuri de sindrom nefrotic la adult, tratamentul cu corticoizi rămîne medicația diuretică de bază, firește dacă insuficiența renală, diabetul zaharat, ulcerul gastroduodenal etc. nu reprezintă contraindicații.

În cazurile favorabile, se obține o remisie totală, iar în altele se realizează numai o ameliorare. În cazuri rare, tratamentul nu dă rezultate.

Mecanismul acțiunii ACTH-ului și corticosteroizilor în sindromul nefrotic este de natură complexă. După Reubi (1962) corticoterapia are următoarele urmări: a) influențează specific permeabilitatea glomerulară pentru albumine, astfel că proteinuria scade sau dispare; b) acționează asupra proteinelor sanguine și asupra lipidelor, ducînd la o scădere a V.S.H. și a hiperlipemiei; c) produce poliurie.

În producerea diurezei intervine, fără îndoială, și hiperemia renală, cu creșterea filtratului glomerular. Aceasta nu poate explica însă singură poliuria. Trebuie admisă și o scădere a reabsorbției tubulare a sodiului (Reubi). Se știe că, după oprirea bruscă a unui tratament cu ACTH, care a durat 10 zile, intervine o stare de hipocorticism, care produce eliminare de sodiu și apă. În cazul unui tratament continuu cu prednison, se presupune că are loc o scădere a secreției de steroizi endogeni și, astfel, s-ar obține același rezultat.

După Eberlein și colab. (1958), pentru ca acțiunea aldosteronului să se poată desfășura, este necesară o anumită concentrație de hidrocortizon în sînge. După acești autori este posibil ca acțiunea diuretică a corticoterapiei (ACTH, Δ-cortizon) să determine o scădere a producției hidrocortizonului și astfel activitatea aldosteronului diminuează.

Scanned with OKEN Scanner

Conduita terapeutică. În tratamentul sindromului nefrotic, Reubi preferă ACTH-ul, în locul prednisonului sau triamcinolonei.

Practic, se administrează zilnic ACTH, în doze de 100—120 u., intramuscular, pe o durată de timp de 10—14 zile, după care tratamentul este oprit brusc. Diureza apare între a 10-a şi a 25-a zi de tratament şi durează 10—14 zile. În cazul refacerii edemelor, tratamentul poate fi reluat după cîteva săptămîni.

La copil, Debré recomandă următoarea schemă de tratament: 1) 10 zile, 100 u. ACTH/zi; 2) o lună de zile 100 u. ACTH/zi, 4 zile pe săptămînă; 3) 10—30 de săptămîni 100 u. ACTH/zi, 3 zile pe săptămînă.

Majoritatea autorilor au observat efecte asemănătoare şi în cazul utilizării Δ-cortizonului (prednison) şi triamcinolonei. Aceşti corticoizi pot fi administraţi de la începutul tratamentului sau pot fi încercaţi în urma unei cure cu ACTH, care nu a dat rezultatele scontate. Se administrează 60 mg prednison sau 32 mg triamcinolonă/zi, timp de 8—14 zile. Dozele se reduc treptat în fiecare săptămînă sau la două săptămîni, tratamentul desfăşurîndu-se pe mai multe luni, pînă la obţinerea unei ameliorări evidente sau chiar a vindecării.

Rezultatele sînt favorabile în toate cazurile (Debré şi colab., 1956; Rusescu şi colab., 1958; Constantinescu C. şi colab., 1962 etc.). Eliminarea sodiului este considerabilă şi depăşeşte eliminarea de apă.

Sub dietă strict hiposalină, rezultatele în două cazuri urmărite de noi au fost următoarele:

Caz	Durată	Zile	Apă/l	Na/g
A.D.	18.VI—2.VII.	15	8,35	0,63
	ACTH 24.VI.—3.VII.	10		
	3.VII.—18.VII.	15	17,85	42,3
F.L.	12.III.—26.III.	15	7,85	0,48
	ACTH 17.III.—27.III.	10		
	27.III.—10.IV.	15	16,5	43,7

Scanned with OKEN Scanner

Creşterea diurezei este remarcabilă şi aproape constantă (C. C. Dimitriu şi colab., 1963). Se observă în 70—88% din cazuri, la copii, şi în 50—68% la adulţi.

Efectul poliuric poate apărea abia după întreruperea medicaţiei hormonale, fiind precedat de o creştere tranzitorie a retenţiei hidrosaline (Dérot şi colab., 1957).

Edemele diminuează sau dispar, în raport cu intensitatea poliuriei, începînd de obicei din a 10-a a 15-a zi de tratament (Dérot şi colab., 1962); ele pot reapărea însă după 10—15 zile de la întreruperea tratamentului. Rezultatul este spectacular cînd diureza se însoţeşte de o natriurie abundentă, în care caz şi reapariţia edemelor este mult mai lentă.

Se constată, în mod categoric, o influenţă faborabilă asupra pierderilor de albumină prin urină; proteinuria diminuează sau dispare complet. Numai în cazuri rare, proteinuria nu este modificată de tratament.

Asocierea prednisonului cu clorotiazidă determină efecte diuretice superioare celor obţinute prin administrarea separată a celor două medicamente (Napiorkowska şi colab., 1960).

DIURETICELE PROPRIU-ZISE

Se va recurge la tratamentul cu diuretice în următoarele împrejurări: a) cînd nu se obţin rezultate cu ACTH sau Δ-cortizon; b) în vederea pregătirii pentru corticoterapie; c) în asociere cu ACTH sau cortizon, pentru întărirea efectului diuretic al steroizilor, atunci, cînd rezultatele nu sînt satisfăcătoare (vezi graficul din fig. 17).

Alegerea diureticului, conduita tratamentului. *Derivaţii xantinici* sînt în mod practic fără valoare.

Diureticele osmotice sînt inutilizabile (Reubi, 1962).

Organomercurialele au fost recomandate în trecut de unii autori în sindromul nefrotic. O dată cu apariţia diureticelor sulfamidice şi a celorlalte diuretice moderne, indicaţia lor în nefrologie a fost mult redusă, cu atît mai mult, cu cît organomercurialele clasice nu sînt lipsite de acţiune toxică renală.

Chiar preparatele mai noi, cu o toxicitate renală mai redusă, nu sînt utilizate decît rareori şi în absenţa oricărui semn de insuficienţă renală. Reubi a folosit thiomerina, în doză de 1—2 ml, dar nu se declară satisfăcut de rezultatele obţinute. După Goodman, şi Gilman (1960), ineficacitatea diureticului mercurial, în multe cazuri, ar putea fi explicată prin fixarea Hg pe proteinele din urina tubulară.

Scanned with OKEN Scanner

Toleranţa la diuretic este mediocră. Organomercurialele sînt mai bine suportate în alte afecţiuni cu sindrom edematos, decît în cazul sindromului nefrotic. În sindromul nefrotic, organomercurialele produc frecvent tulburări gastrointestinale. Frei (1951) le contraindică, pe motivul că ar accentua proteinuria.

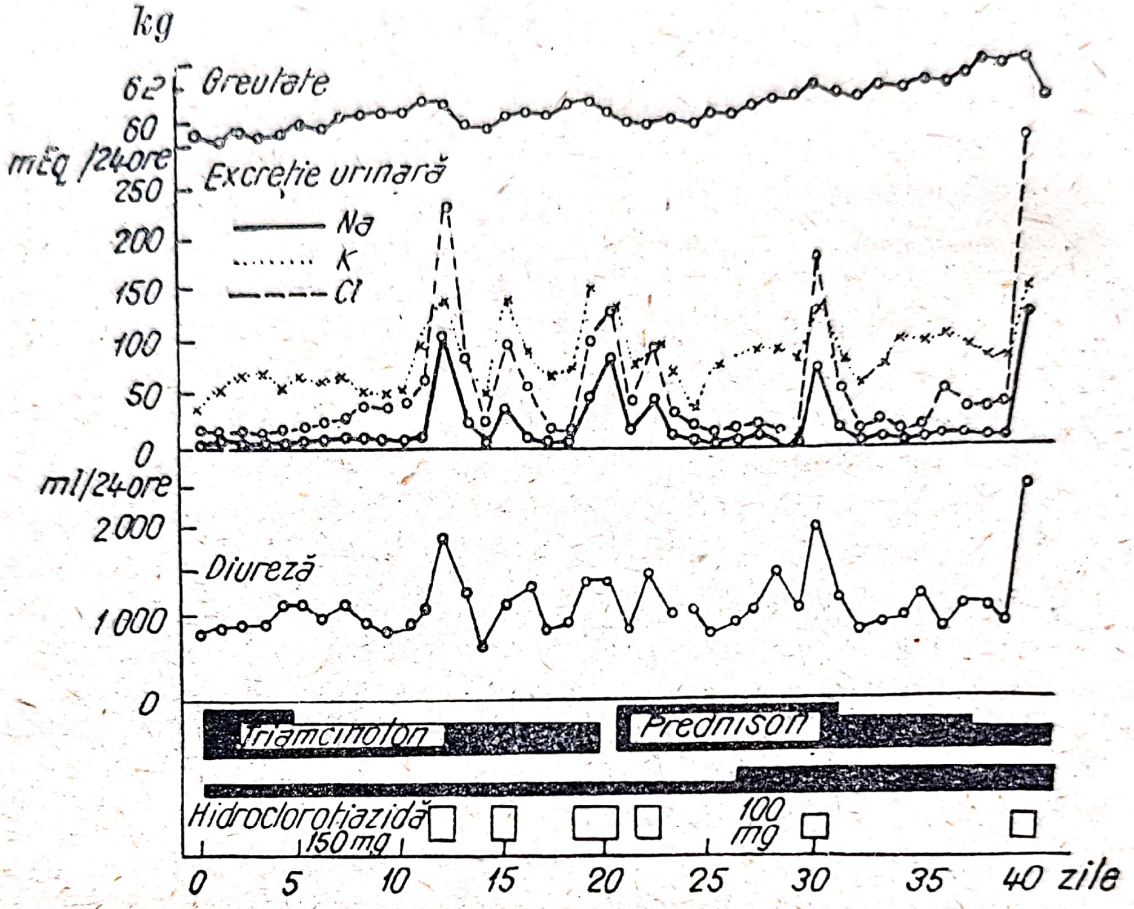


Fig. 17. — Tratamentul diuretic intermitent cu hidroclorotiazidă al unei nefroze lipoidice sub corticoterapie (după Reubi).

Acetazolamida nu şi-a făcut proba clinică în sindromul nefrotic. În general, nu are nici o indicaţie în bolile renale.

Clorotiazida şi derivaţii benzotiadiazidici sînt diuretice active şi prezintă un interes practic şi în sindromul nefrotic (Watson şi colab., 1958; Poleanteva, 1960; Sarre, 1962; Reubi, 1962; C. C. Dimitriu şi Beroniade, 1963).

Asupra eficacităţii lor părerile sînt încă împărţite. Dérot şi colab. (1962), Bruch şi colab. (1959), Lepla (1960) şi alţii admit că aceste diuretice ar fi modificat apreciabil tratamentul edemelor de origine renală. După administrarea de clorotiazidă se observă o creştere medie a eliminărilor de sodiu de 64%, de clor de 59%, potasiu, de 28% şi de apă, în 31%.

Clearance-ul la creatinină nu se modifică, ceea ce arată că nu există modificări importante ale filtrării glomerulare, în cursul tratamentului cu clorotiazidă (Bruch și

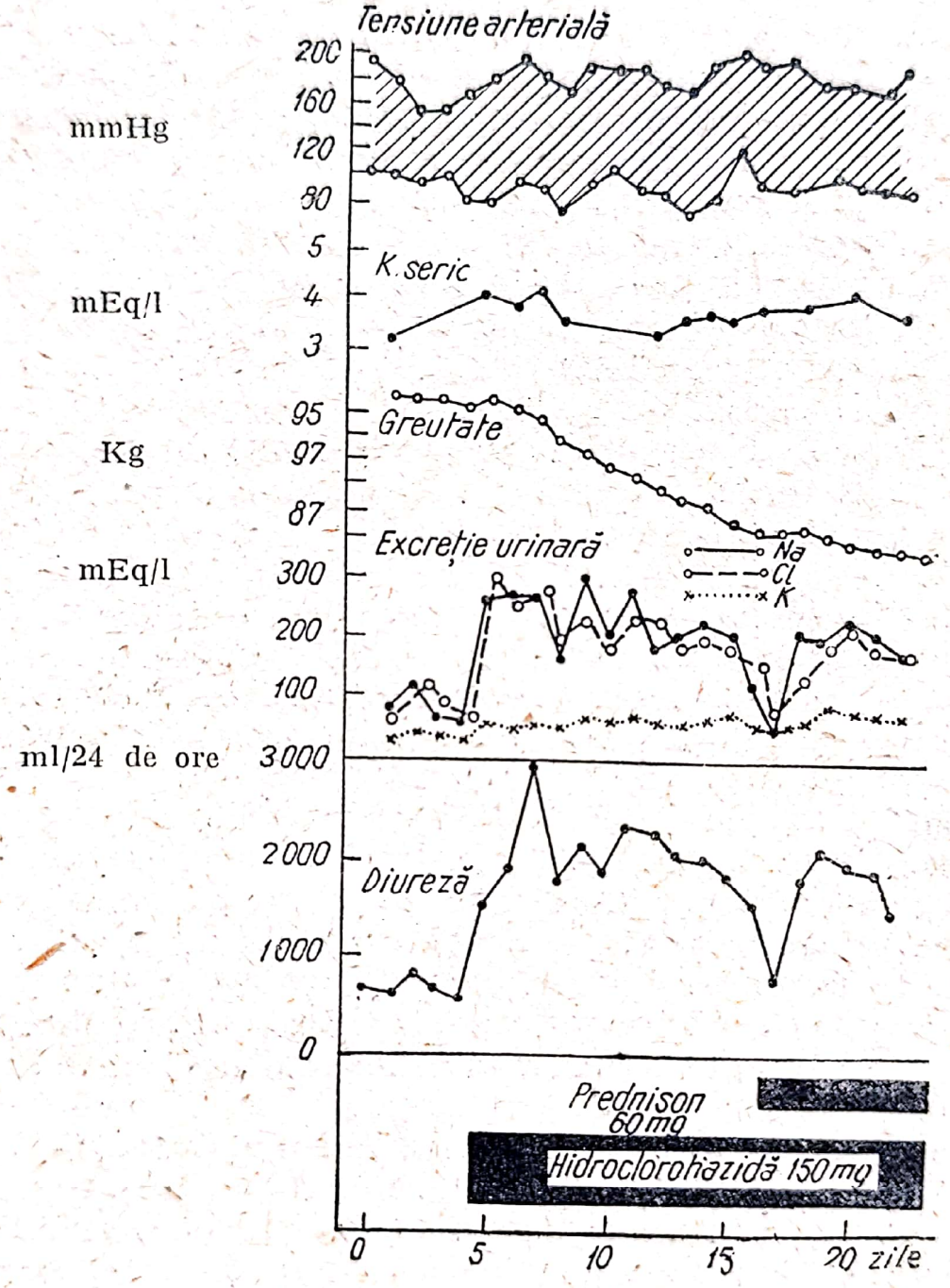


Fig. 18. — Acțiunea puternic diuretică și saluretică cu hidroclorotiazidă, într-un caz de sindrom nefrotic netratat anterior (după Reubi).

colab., 1959). Natriureza poate crește de 5—10 ori față de cifrele precedente, în trei pătrimi din cazuri și, în funcție de natriureză, diureza poate fi uneori spectaculară (Ford și colab., 1958) Reubi (1959) (fig. 18). După

Scanned with OKEN Scanner

Funck-Brentano însă rezultatele sînt mai puțin favorabile ca cele obținute în edemele cardiacilor, iar Cl. Laroche și colab. (1962) sînt și mai rezervați, după acești autori indicația salureticelor în nefroza lipoidică fiind încă discutabilă. Cu toate aceste păreri contradictorii, se poate spune că derivații benzotiadiazidici marchează un progres în tratamentul sindromului nefrotic. Superioritatea clorotiazidei și a derivaților săi față de diureticele mercuriale poate fi rezumată astfel : a) răspunsurile natriuretic, cloruretic și mai puțin kaliuretic sînt prompte ; b) efectul este persistent, menținîndu-se chiar și după o utilizare îndelungată ; c) are concomitent și un efect hipotensor util în unele sindroame nefrotice secundare (de exemplu, nefropatia gravidică) ; d) calea de administrare este comodă (orală).

Eficacitatea clorotiazidei și a derivaților săi în tratamentul nefrozei lipoidice și al sindromului nefrotic este condiționată în principal de următorii factori :

1. Starea funcției renale. Cele mai bune rezultate se obțin în sindroamele nefrotice fără insuficiență renală. În edemele nefrotice însoțite de un ușor grad de insuficiență renală, rezultatele sînt rareori favorabile. Mai mult, destul de des, utilizarea salureticelor poate pune în evidență o insuficiență renală pînă atunci latentă (Laroche și colab., 1962). Pierderile de potasiu și de sodiu pot determina tulburări hidroelectrolitice, care însoțindu-se de o scădere a filtratului glomerular și a fluxului plasmatic renal, pot grăbi sau accentua insuficiența renală (Friedman și colab., 1960). Reubi insistă asupra faptului că eficiența diureticelor sulfamidice scade rapid, atunci cînd filtrarea glomerulară se reduce sub 15—20 ml/min.

2. Cauzele sindromului nefrotic. Diureticele sulfamidice au fost încercate în sindroamele nefrotice, indiferent de originea edemului : nefroza lipoidică glomerulonefrita lobulară, amiloidoză, glomeruloscleroza diabetică Kimmelstiel-Wilson, nefropatia din lupusul eritematos diseminat. S-a constatat însă că indicația majoră rămîne nefroza lipoidică pură, în care se obțin cele mai bune rezultate și în care medicația cu diuretice benzotiadiazinice nu este nocivă. Urmează, ca o a doua indicație importantă, edemul din nefropatia gravidică, unde, sub efectul salureticelor, edemele dispar, tensiunea arterială se normalizează și se pot preveni simptomele alarmante ale eclampsiei.

Scanned with OKEN Scanner

Răspunsul la diuretic este însă în funcție nu numai de etiopatogeneza sindromului nefrotic, ci și de stadiul de evoluție a bolii. Astfel în nefroza lipoidică într-un stadiu de retenție hidrosalină maximă saluretícele pot determina eliminări modeste de sodiu și de apă și în schimb pot produce pierderi marcate de potasiu. Dimpotrivă într-un stadiu de diureză (declanșat cu ACTH sau corticoizi) natriureza este apreciabilă și în absența saluretícului și poate fi crescută și mai mult de acesta.

3. Cifra natriuriei zilnice. Asupra acestui criteriu de eficacitate a insistat Mach și Veyrat (1961). Acțiunea diuretică este cu atît mai eficace, cu cît valoarea natriuriei, la începutul tratamentului, este mai mare. O natriurie sub 5 mEq/l (Dérot și colab., 1962) are toate șansele să fie rezistentă la diureticele sulfamidice, în timp ce o natriurie în jurul a 20 mEq/l/zi determină o evoluție favorabilă a tratamentului.

Acest fapt este lesne de înțeles, dacă se ține seama că natriuria foarte scăzută este consecutivă pe de o parte scăderii filtratului glomerular, iar pe de altă parte hipersecreției de aldosteron, care crește mult reabsorbția tubulară de sodiu.

4. Durata edemului. În general, primul puseu edematos răspunde mai bine la tratament, în timp ce recidivele răspund mai slab. Răspunsul slab al edemelor cronice este atribuit în principal tulburărilor electrolitice (pierderi de potasiu, hiponatremie), precum și hipotoniei osmotice. Un rol deosebit revine hiperaldosteronismului secundar, survenit în urma tratamentului prelungit și energic cu saluretice. În aceste situații, inhibitorii aldosteronului pot fi foarte utili.

Saluretícele se administrează în cure scurte de 3—4 zile, repetate după un interval liber de cîteva zile. În felul acesta se reduc la maximum efectele secundare, iar pe de altă parte tratamentul poate fi prelungit, pînă la dispariția completă a edemelor. În cazurile în care, după 4 zile de tratament, nu s-a obținut o natriureză bogată, medicația saluretică trebuie întreruptă. Nu servește la nimic schimbarea preparatului. Mai mult, prelungirea tratamentului poate fi periculoasă (Dérot și colab., 1962). Este indicat, pe de altă parte, ca tratamentul cu diuretice să fie întrerupt o dată cu dispariția edemelor. Prelun-

Scanned with OKEN Scanner

girea tratamentului poate fi nocivă (hipopotasemia severă; hiperaldosteronism secundar etc.).

Clorotiazida se administrează în doză de 2 × 500 mg/zi; dacă efectul nu apare după această cantitate, se poate creşte doza pînă la 2 g (C.C. Dimitriu şi Beroniade, 1963).

Hidroclorotiazida se administrează în doză de 25—100 mg/zi.

Clortalidona sau hygrotonul, 100—200 mg/zi sau la două zile.

Plurilul (benzilhidroflumetiazidă), 4—5 mg/zi. Aceste substanţe pot fi asociate cu alte medicamente, de asemenea cu corticoizi, mai ales în nefroza lipoidică.

Tratamentul diuretic nu exclude, ci impune regimul desodat. Ţinînd seama de tendinţa la hipokaliemie în nefroza lipoidică, se va adăuga, în mod sistematic, la tratament o cantitate de 3—4 g clorură de potasiu/zi. Deşi, în general, nu apar efecte nedorite, este ncesară urmărirea periodică a echilibrului electrolitic.

În unele cazuri, efectul încetează o dată cu suprimarea diureticului; alteori, se menţine un timp mai îndelungat. În cazuri rare, o singură cură este suficientă pentru a obţine o dispariţie completă a edemelor. De cele mai multe ori însă tratamentul trebuie reluat.

În stadiul iniţial al nefrozei lipoidice şi glomerulonefritei lobulare, corticoterapia este tratamentul de bază (Luetscher şi colab., 1950; Reubi, 1961). În cazurile favorabile diureza este spectaculară, albuminuria diminuează sau dispare şi se produce o ameliorare a celorlalte simptome ale sindromului nefrotic.

În aceste cazuri ne putem dispensa de diureticele propriu-zise.

În cazuri refractare, trebuie recurs la clorotiazidă sau la unul din derivaţii săi. Aceste diuretice pot fi administrate singure sau se vor asocia cu corticoizi. Uneori, această asociere poate fi administrată de la început; alteori, se va institui în cursul corticoterapiei, atunci cînd după o poliurie iniţială există tendinţa la refacerea edemelor.

În nefroza amiloidică, efectele corticoterapiei sînt mai slabe (Reubi, 1962) şi constituie o indicaţie pentru utilizarea salureticelor, deşi nici acestea nu sînt eficace în toate cazurile. În sindromul Kimmelstiel-Wilson, diabetul contraindică corticoterapia. Salureticele pot fi adminis-

Scanned with OKEN Scanner

trate cu prudență în aceste cazuri; ele pot scădea și tensiunea arterială. În general, însă se obțin rezultate mai bune cu spirolactonă (Hood și colab., 1960) decît cu saluretice.

În nefropatia gravidică, superioritatea tratamentului cu hidroclorotiazidă față de alte diuretice este subliniată de toți autorii. În unele cazuri rare, s-a folosit cu succes asocierea hidroclorotiazidei cu spirolactone (Mateescu și colab., 1962).

Spirolactonele. În sindroamele nefrotice, printr-o reducere importantă a volumului plasmatic, hipersecreția de aldosteron este aproape constantă.

În nefroza lipoidică la copil, ca și în unele cazuri de sindroame nefrotice la adulți, coricoterapia, acolo unde nu este contraindicată, rămîne din acest motiv medicația diuretică de bază. Utilizarea altor diuretice, în special a benzotiadiazidelor, este justificată numai dacă filtratul glomerular rămîne satisfăcător. Cînd diversele medicații utilizate nu dau rezultate, se recomandă instituirea tratamentului cu spirolactonă, chiar atunci cînd filtratul glomerular este subnormal; această medicație poate fi aplicată uneori chiar de la început.

Cea mai bună indicație pentru tratamentul cu spirolactonă în boli renale o constituie bolnavii cu edeme, cu hipotonie plasmatică și eliminare aproape nulă de sodiu, în absența unei insuficiențe renale apreciabile (Reubi).

Doza de spirolactonă variază între 400 și 1 000 mg/zi. Administrarea se face peroral. Este necesară utilizarea unei posologii adecvate, capabilă de a face ineficientă hipersecreția considerabilă de aldosteron. Tratamentul poate fi prelungit timp de cîteva săptămîni. În cursul tratamentului se va asigura un regim desodat.

Slater (1959) a relatat primul rezultatele obținute prin administrarea intramusculară de spirolactonă (Sc 8 109), într-un caz de sindrom nefrotic cu hipertensiune moderată și natriurie foarte redusă și care a fost rezistent la clorotiazidă. În 4 zile s-a obținut scăderea greutății cu 5 kg și o creștere importantă a diurezei sodice. Hood și colab. (1960) au obținut rezultate foarte bune în sindromul nefrotic din glomeruloscleroză (Kimmelstiel-Wilson), rezistent la diuretice mercuriale, acetazolamidă și saluretice. Tublin și colab. (1960), Liddle (1960) și alții

Scanned with OKEN Scanner

confirmă, de asemenea, rezultate favorabile cu spirolactonă în tratamentul sindroamelor nefrotice. Ulterior, numeroase studii au subliniat utilitatea spirolactonei în sindromul nefrotic. Experienţa noastră personală este limitată în această problemă. Datele din literatură scot în evidenţă şi unele insuccese ale terapiei cu spirolactone în nefroza lipoidică şi în sindroamele nefrotice în general. Astfel, Henne, Traggart arată că efectele bune nu se mai menţin la a doua cură. Manning atrage atenţia asupra posibilităţii apariţiei unei hiperkaliemii. Spirolactona poate fi administrată concomitent cu ACTH-ul sau Δ-cortizonul. Mai frecventă este însă asocierea între antagoniştii aldosteronului şi saluretice. Se ştie că salureticele utilizate repetat şi (sau) prelungit dau deseori naştere unui hiperaldosteronism secundar, responsabil de agravarea edemelor. Asocierea cu spirolactonă potenţează astfel activitatea diuretică a saluretícului (Morrison şi colab., 1959). Uneori, această asociere este eficace, atunci cînd fiecare dintre medicamente nu dă rezultate în mod separat (Mallet şi colab., 1961 ; Mateescu şi colab., 1962).

În afară de spirolactone, care inhibează acţiunea renală a aldosteronului, intrînd în competiţie cu acest hormon la nivelul tubului distal, au fost încercate în sindroamele nefrotice substanţe adrenostatice (SU 4 885 sau metopirona, care inhibează 11-betahidroxilarea corticosteroizilor, deşi în practică metopirona nu a dat rezultate) (Lebacq, 1962).

Recent, Anichini şi colab. (1963) au utilizat *triamterenul* în sindroamele nefrotice. Se administrează în doză de 150—200 mg/zi, singur sau în asociere cu un diuretic benzotiadiazidic. În cazurile tratate numai cu triamteren (Anichini şi colab., 1963), s-au obţinut o dispariţie a edemelor şi o restabilire la valori normale a potasemiei anterior scăzute. Efectele triamterenului sînt mai bune în cazul asocierii cu un diuretic benzotiadiazinic.

Baba şi colab. (1962) consideră că efectul natriuretic al triamterenului, la bolnavi cu sindrom nefrotic, este mai mic ca al hidroflumetiazidei. Ca şi spirolactona însă potenţează acţiunea acestuia, producînd o eliminare crescută de sodiu şi o scădere a kaliuriei. În cursul tratamentului cu triamteren nu se vor face suplimentările de potasiu. Administrarea zilnică prelungită de triamteren produce o creştere a ureei sanguine, ceea ce nu se constată

Scanned with OKEN Scanner

atunci cînd tratamentul este alternant sau cînd se asociază un saluretic (Shaldon şi colab., 1962).

Medicaţia adjuvantă. Transfuzia de sînge, plasmă, albumină a fost recomandată în tratamentul nefrozei lipoidice. Într-adevăr, ca şi în ciroza hepatică, producînd o creştere a presiunii oncotice a plasmei, împiedică pierderea de lichid în spaţiul interstiţial şi, mai mult, reîntoarcerea acestuia în circulaţie şi astfel se produce o stimulare a diurezei. Concomitent, creşterea proteinemiei contribuie la scăderea hiperaldosteronismului.

S-a recomandat în sindroamele nefrotice şi *dextran*, în soluţie de 6—12%, în perfuzii intravenoase, care poate produce, ca şi albumina, un efect diuretic. Reubi nu este pentru utilizarea acestor polizaharide, pentru că pot să producă reacţii alergice, hemoliză şi hipertonie. În plus, el nu este convins de efectele bune ale polivinilpirolidonei în sindromul nefrotic.

Dieta fără sare. În absenţa corticoterapiei sau a medicaţiei diuretice, dieta desodată singură nu poate duce la dispariţia edemelor nefrotice, dar împiedică formarea de noi edeme la bolnavii trataţi. Doza de clorură de sodiu permisă este între 0,5 şi 1 g/24 de ore. Reducerea cantităţii de clorură de sodiu din alimentaţia bolnavilor nefrotici este destul de greu de realizat, deoarece trebuie asigurat un aport de albumine (care conţin sare) (Luetscher şi colab., 1955).

EFECTE SECUNDARE. ACCIDENTE

Tulburările renale observate în cursul folosirii diureticelor pot fi atribuite consecinţelor metabolice ale acţiunii diureticelor (depleţie de sodiu, depleţie de potasiu) şi reducerii filtrării glomerulare (10—20%). După Reubi, reducerea filtratului glomerular nu are efecte negative asupra natriurezei, atît timp cît filtrarea se menţine la un nivel de peste 20 ml/min. Sub această limită însă efectul saluretic şi diuretic scade rapid. Rareori se semnalează prezenţa unei azotemii, chiar în cazurile în care funcţia renală este bună, tocmai prin această reducere a filtrării glomerulare şi, mai puţin probabil, printr-o acţiune toxică a diureticelor, asupra rinichilor, aşa cum a sugerat Pequingnot şi Caroli.

La bolnavii cu insuficienţă renală confirmată însă azotemia poate fi influenţată în mod variabil. Utilizate

Scanned with OKEN Scanner

în insuficiența renală, chiar ușoară, diureticele pot agrava insuficiența renală, după o scurtă perioadă de tratament.

Tulburările electrolitice sînt în legătură cu pierderile urinare de electroliți. Diureticele pot da naștere la :

Acidoză hipercloremică, în cazul folosirii inhibitorilor anhidrazei carbonice, sau la *alcaloză hipocloremică*, cînd se administrează diuretice mercuriale.

Hidroclorotiazida, hidroflumetiazida pot declanșa uneori o alcaloză hipocloremică al cărei principal inconvenient constă în agravarea tendinței la hipokaliemie.

Pierderea de K rămîne inconvenientul major (Dérot și colab., 1962). În cazul cînd sub tratament natriuria rămîne foarte redusă, pierderea de K este deosebit de gravă. În această situație se va întrerupe imediat administrarea de diuretice.

Prescrierea sistematică de săruri de potasiu (clorură de potasiu sau citrat de potasiu) este justificată.

Deshidratarea prin lipsă de sare (hiponatremie cu fenomene de deshidratare extracelulară) este consecința unui tratament prelungit nejustificat și după dispariția edemelor. În cazul de hipotonie plasmatică, legată de o hiperhidratare celulară, se impune o restricție a aportului de apă. Hipotonia plasmatică poate fi uneori consecința unei pierderi mari de potasiu, în care caz sodiul plasmatic trece în celulă, pentru a înlocui potasiul pierdut. Astfel la hipokaliemie se adaugă hiponatremie. Depleția potasică și hipotonia plasmatică se asociază cel mai des cu hiperaldosteronismul secundar.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAȚIA DIURETICĂ ÎN CIROZA HEPATICĂ

Medicația diuretică modernă a deschis perspective încurajatoare în tratamentul sindromului hidropigen din ciroza hepatică. Numeroase publicații din literatură subliniază rezultatele favorabile, uneori spectaculare obținute cu Δ-cortizon, saluretice și antialdosteronice. La aceasta a contribuit, pe lîngă achizițiile noi în domeniul diureticelor, și o mai bună cunoaștere a mecanismelor patogenice ale edemelor la hepatici.

BAZE FIZIOPATOLOGICE

Cunoașterea indicațiilor utilizării diureticelor și a eficacității și limitelor lor presupune în prealabil o înțelegere a mecanismelor apariției retenției hidrosaline în ciroza hepatică.

Edemele și ascita ciroticilor au o patogenie complexă : hipoalbuminemie, cu scăderea presiunii oncotice a plasmei, creșterea hormonilor mineral-corticoizi și antidiuretici, hipertensiunea portală, creșterea permeabilităților capilare.

Hiperaldosteronismul secundar pare să fie factorul cel mai important în retenția de sodiu și apă la acești bolnavi (Axelrad și colab., 1950 ; Vesin și colab., 1957 ; Kerr și colab., 1958 ; Cauwenberge și colab., 1962 și alții).

Existența lui în ciroză este dovedită de : a) secreția crescută a hormonului stabilită prin tehnica selectivă de dublă diluție izotopică — Peterson ; secreția de aldosteron variază între 500 și 3 000 μg/zi (normal, 150—400 μg/zi) ; b) excreția urinară în exces de aldosteron ; c) efectul favorabil al suprarenalectomiei (Barnofski și colab., 1961 ; Bellot și colab., 1961) ; d) efectul favorabil al medicației antialdosteronice, care fie că

suprimă secreția (Stortmont și colab., 1959) fie că antagonizează acțiunea aldosteronului (Clowdus și colab., 1959; Morrison și colab., 1959).

De altfel, eliminarea foarte scăzută de sodiu prin urină și scăderea raportului Na/K în cirozele cu ascită pot fi considerate ca o reflectare a suprapro-ducției acestui hormon (Sherlock, 1959).

Patogenia hiperaldosteronismului în ciroza hepatică este complexă. Pot fi invocați mai mulți factori: 1) lipsa inactivării aldosteronului la nivelul ficatului (ca și a altor steroizi), consecutivă alterării celulei hepatice (Wolf și colab., 1957; Cameron, 1957; Chart și colab., 1959); 2) hipoalbuminemia din cursul cirozelor, deoarece scăderea presiunii oncotice a plasmei declanșează hiperaldosteromism; 3) sechestrarea unei cantități de sînge venos în sistemul portal, ceea ce antrenează o scădere a fluxului venos de întoarcere către atriul drept; 4) asocierea dintre hipertensiunea portală și presiunea osmotică scăzută a plasmei, care are drept rezultat trecerea lichidului în cavitatea peritoneală. Astfel, volumul lichidului plasmatic se reduce și mai mult, ceea ce constituie un nou stimul puternic pentru producerea de aldosteron; 5) în sfîrșit, în multe cazuri, perturbările hidroelectrolitice produse de o hemoragie digestivă superioară sau postterapeutic, prin saluretice sau în urma unei paracenteze (Wolff și colab., 1956), cresc și mai mult secreția de aldosteron.

Creșterii activității hormonului antidiuretic (Lee și colab., 1958; Bissett, 1958), consecința unei hiperproducții sau a unei inactivări hepatice insuficiente, i s-a atribuit un rol în apariția sindromului hidropigen și a toleranței reduse a hepaticilor la proba încărcării cu apă. Faptul că la unii bolnavi hormonul antidiuretic scade în urma administrării de inhibitori ai aldosteronului (spirolactonă) sugerează posibilitatea unei interdependențe între hiperproducția de aldosteron și aceea de hormon antidiuretic (Sherlock, 1959).

CORTICOTERAPIA

Lui Cattan și Vesin (1957) le revine meritul de a fi demonstrat rolul Δ-cortizonului (prednison) în tratamentul sindromului hidropigen al cirozei hepatice. Rezultate favorabile au fost confirmate de Bickel, Bariéty, Vachon, Besançon, Cachin, De Gennes, Levrat etc.

Acțiunea Δ-cortizonului asupra diurezei. În ciroza hepatică, ca și în alte afecțiuni cu sindrom edematos (nefroză lipoidică, edeme carențiale etc.), Δ-cortizonul poate diminua edemele și uneori poate chiar provoca dispariția lor. Mecanismul, după Cattan, se desfășoară în doi timpi: acțiunea asupra eliminării apei și acțiunea asupra eliminării sodiului.

Scanned with OKEN Scanner

1. În primul timp, Δ-cortizonul diminuează reabsorbția apei de către tubul renal, ceea ce declanşează o poliurie.

2. În al doilea timp, diminuează volumul sîngelui circulant sub influența depleției hidrice, ceea ce provoacă o trecere a apei din lichidele interstițiale, în circulație. Restabilindu-se un echilibru al lichidului intravascular, încetează hipersecreția aldosteronului şi, în consecință, retenția de sodiu. Apare astfel diureza sodică, secundar diurezei hidrice.

Conduita terapeutică. Se administrează în prima zi 40 mg Δ-cortizon, a doua zi 30 mg, iar în zilele următoare 20 mg, pînă la obținerea efectelor dorite. În general, tratamentul durează 3—4 săptămîni. Dacă ascita este mare, se va puncționa înainte de tratament, fără a se extrage mai mult de 3—4 l.

Scurt timp după administrarea Δ-cortizonului (prednison), se instalează o poliurie şi o natriurie apreciabile. Totuşi, natremia rămîne neschimbată, menținerea echilibrului electrolitic al plasmei făcîndu-se pe seama retenției saline din compartimentele interstițiale.

Aprecierea efectelor corticoterapiei se poate face în funcție de natriuria inițială. După Martini (1959), prednisonul are acțiune favorabilă cînd eliminarea urinară de sodiu este de 10—15 mEq/24 de ore ; la o excreție de 1—2 mEq/24 de ore, ceea ce traduce un hiperaldosteronism puternic, rareori se obține un efect pozitiv. Dozajul natriuriei ne permite, de asemenea, să apreciem durata perioadei de ameliorări pe care putem sconta. Astfel, după De Gennes, înregistrarea în a 30-a zi de tratament a unei natriurii inferioare unui gram (43 mEq) în 24 de ore amenință o recădere.

Evoluția cirozei hepatice tratată cu Δ-cortizon este favorabilă, după Cattan şi colab., în 44% dintre cazuri. Diureza produce regresiunea ascitei şi a edemelor în interval de 3—4 săptămîni. Uscînd ascita, Δ-cortizonul evită punctiile evacuatoare, care duc la o spoliere protidică şi electrolitică şi, consecutiv, la hipersecreția şi mai puternică de aldosteron.

În 10% din cazuri, evoluția este favorabilă numai la începutul tratamentului. Dispariția ascitei este incompletă sau, după o ameliorare de scurtă durată, edemele şi revărsatul peritoneal reapar. În 46% din cazuri, amelio-

Scanned with OKEN Scanner

rarea este atît de trecătoare, încît trebuie să se renunțe la corticoterapie. În aceste cazuri se intervine cu medicația diuretică propriu-zisă.

MEDICAȚIA DIURETICĂ PROPRIU-ZISĂ

Diuretice mercuriale. Altă dată organomercurialele injectabile au fost, în mod constant, folosite în ciroza hepatică. Efectele favorabile obținute cu Δ-cortizon pe de o parte și apariția diureticelor tiazidice, pe de altă parte, mult mai puțin toxice, au împins oarecum pe plan secundar utilizarea diureticelor mercuriale. Ele nu au fost însă complet părăsite, păstrîndu-și importanța lor în anumite cazuri. Chabrol recomandă utilizarea lor mai ales în cazurile de ciroză, fără o decompensare avansată. Diureticele mercuriale (salirgan, tiomerin, dimed, uragan etc.) se administrează în injecții intramusculare, la 5—7 zile interval. Injecțiile se pot repeta, în cazul cînd apare un răspuns diuretic favorabil. În vederea evitării unor accidente de sensibilizare, este preferabil să se înceapă cu doza de 1/2 ml și să se ajungă, progresiv, la doza de 2 ml. Calea de administrare poate fi și intraperitoneală, folosită mai des în trecut. Cîteodată pe această cale se pot obține efecte diuretice mai puternice decît în adiministrarea intramusculară. Uneori însă pot apărea incidente. Dintre preparatele perorale, clormerodina (mercuriluree, neohidrin) s-a dovedit mai activă și mai puțin toxică. Se administrează 1—4 tablete/zi, în funcție de starea bolnavului.

Diureza după preparatele mercuriale este bruscă, abundentă, de 2—4 l și chiar mai mult/24 de ore. La unii cirotici efectul diuretic este inițial absent, ceea ce impune prudență în cazul continuării tratamentului (Chabrol). Alteori, eficacitatea se pierde după un timp mai mult sau mai puțin îndelungat, prin instalarea unei alcaloze hipocloremice.

Acțiunea diuretică în asemenea situație poate fi potențată prin reechilibrarea electrolitică a plasmei. Trebuie subliniat însă că administrarea de clorură de amoniu la cirotic nu este recomandabilă, întrucît ficatul deficitar transformă greu surplusul de amoniac în uree. Se poate astfel favoriza intoxicația amoniacală, precipitîndu-se encefalopatia portală. Se administrează mai bine clorură

Scanned with OKEN Scanner

de calciu 4—6 g/zi, sau L-lizină hidroclorică (Rubin şi colab., 1960).

Acetazolamida (ederen, diamox, diacarb). Accidentele survenite în cazurile tratate cu acest preparat determină ca utilizarea lui în ciroza hepatică să fie făcută cu multă prudenţă (Hanning). Cazuri cu encefalopatie portală după diamox au fost publicate de numeroşi autori (Rissel, Sherlock Wewalka).

Voiculescu şi colab. (1959) constată, în două ciroze ascitogene, o stare de precomă cu confuzie mintală, agitaţie psihomotorie şi tresăriri musculare, în urma administrării acetazolamidei.

Clorotiazida. Din cauza depleţiei de potasiu şi a acţiunii de inhibare a anhidrazei carbonice, clorotiazida poate duce la accidente similare cu acelea menţionate după acetazolamidă, deşi, în general, de mai mică gravitate. De aceea, în ultima vreme, este puţin folosită în tratamentul cirozei hepatice. Sherlock (1959) constată semne de precomă ca : tremurături, dezorientare, foetor hepatic şi chiar comă hepatică la 7 din 15 bolnavi trataţi cu clorotiazidă, în doză de 1 g/zi. În trei cazuri de insuficienţă cardiacă cu ciroză hepatică, coma care a survenit după tratamentul cu clorotiazidă a fost determinată de hipopotasemie şi de alcaloză (Friedberg, 1959). Depleţia în K după clorotiazidă este mare. Eliminările de potasiu prin urină depăşesc de 2—3 ori valoarea iniţială. În cazurile în care nu se substituie potasiu în doze mari (78—150 mEqK/zi, după Sherlock, adică 3—6 g clorură de potasiu) se poate instala o hipokaliemie pronunţată, care intervine în declanşarea accidentelor encefalopatice menţionate. Sherlock merge în unele cazuri pînă la 250 mEq adică 10 g clorură de potasiu.

Rolul clorotiazidei în producerea comei hepatice nu este încă deplin precizat, dar pierderile mari şi constante de potasiu, pe care le determină, precum şi obţinerea unei ameliorări clinice şi electroencefalografice prin suplimentare cu potasiu au sugerat că, cel puţin în parte, hipokaliemia ar putea fi cauza comei. Pe de altă parte, clorotiazida ar putea interveni, ca şi acetazolamida, prin inhibarea anhidrazei carbonice, împiedicînd transformarea NH_3 în acid carbamilglutamic $\longrightarrow$ uree, urmată de o creştere a concentraţiei NH_3 în sînge. Acţiunea de blocare a anhidrazei carbonice de către clorotiazidă este însă mai slabă

Scanned with OKEN Scanner

decît a acetazolamidei, foarte probabil acest mecanism fiind puțin important în declanșarea comei hepatice post-clorotiazidice. S-a susținut, de asemenea, că și alcaloza ar putea precipita coma. Dacă unui bolnav care primește

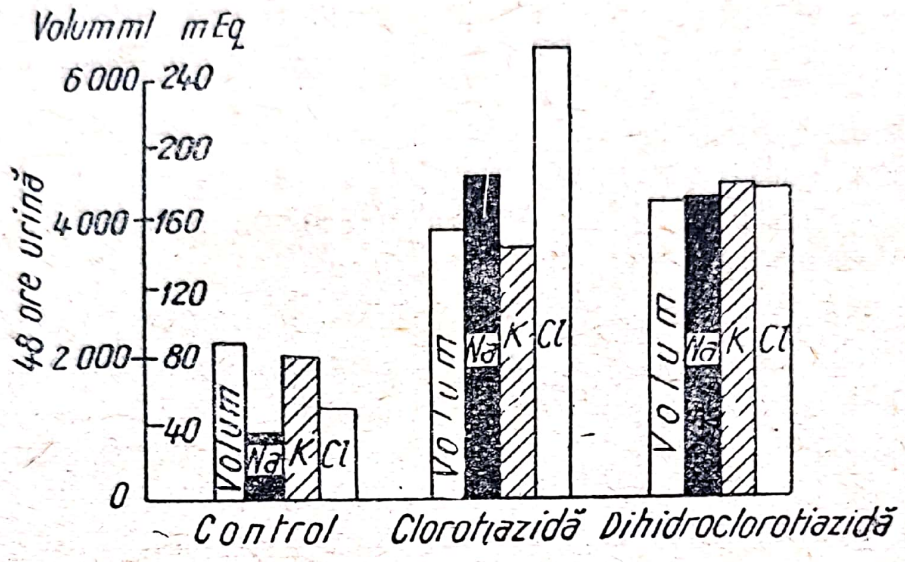


Fig. 19. Comparația efectelor clorotiazidei și hidroclorotiazidei, la bolnavi cu ciroză hepatică ascitogenă: se constată că nu există o diferență semnificativă în ce privește pierderile de potasiu.

clorotiazidă i se dă o cantitate suficientă de potasiu, se evită însă alcaloza (Sherlock, 1959; Friedberg, 1959). Foarte probabil, clorotiazida își exercită acțiunea asupra sistemului nervos central prin alcaloza extracelulară, care este secundară pierderilor de potasiu.

Hidroclorotiazida (nefrix, esidrex). În urma experienței acumulate în ultimii ani, rezultatele obținute în urma tratamentului cu hidroclorotiazidă în ciroza hepatică sînt discutabile spre deosebire de edemele cardiace care răspund mult mai bine la acest diuretic. Faptul că hidroclorotiazida nu are o acțiune mai slabă, în ceea ce privește pierderile de potasiu, decît clorotiazida, presupune din capul locului precauții similare în administrarea ei.

Hidroclorotiazida se va utiliza: a) cînd există o contraindicație formală pentru Δ-cortizon (boală ulceroasă, diabet zaharat, tuberculoză pulmonară etc.); b) cînd edemele sînt refractare la tratamentul cu cortizon, ceea ce se întîmplă în aproximativ 40—50% din cazuri; c)

pentru completarea acțiunii corticoterapiei. În practică hidroclorotiazida se asociază cu corticoizii sau se alternează aceste două medicamente.

Hidroclorotiazida se administrează în doză de 100—150 mg în medie /zi, pînă la 200 mg/zi (Cattan și colab., 1959; Richterich și colab., 1959). În general, posologia este superioară celei aplicate în tratamentul edemelor cardiace, nefrotice etc., unde efecte favorabile se pot obține cu o doză de 25—75 mg/zi. Se recomandă cure scurte, de 2—4 zile de tratament, cu perioade libere de 8—10 zile. Pentru considerentele arătate, sînt necesare dozări repetate de potasiu în urină și în sînge atît înainte, cît și în cursul tratamentului. Pentru prevenirea hipokaliemiei și a consecințelor grave care pot decurge din aceasta, este indicat să se administreze de la început clorură de potasiu, 3—4 g/zi și chiar mai mult (78 mEq — 103 mEq). În cazurile în care nu se obțin efecte după hidroclorotiazidă, nu trebuie perseverat cu acest tratament. Comparînd rezultatele obținute cu clorotiazidă și hidroclorotiazidă, la bolnavi cu ciroză hepatică cu ascită, se poate constata că nu apar diferențe semnificative (fig. 19).

Efectele obținute cu hidroclorotiazidă constau în: creșterea volumului de urină, a excreției de sodiu și de clor. În ce privește pierderea de potasiu, atît pentru clorotiazidă, cît și pentru hidroclorotiazidă, răspunsul este mai puternic kaliuretic decît natriuretic, în special la bolnavii cirotici cu ascită, cu puternic hiperaldosteronism, unde excreția zilnică a sodiului înainte de tratament era în jur de 1 mEq.

Efectul diuretic al hidroclorotiazidei se epuizează adesea înaintea „uscării" complete a edemelor sau este urmat de recăderi edematoase, necesitînd repetarea curelor de tratament la scurt interval. În aceste cazuri, hipokaliemia este practic inevitabilă (Cattan și colab., 1959; Rissel și colab., 1959; Sherlock, 1959). Gaunt (1959) susține că pierderile de potasiu sînt mai pronunțate cu cît doza de hidroclorotiazidă este mai mare. Acest punct de vedere nu este însă împărtășit de Hollander (1959) și de Sherlock (1959) care consideră că intensitatea hipokaliemiei este aceeași, indiferent de doza administrată. După hidroclorotiazidă, cazurile de comă hepatică sînt mai rar semnalate decît cînd s-a administrat acetazolamidă sau clorotiazidă (Rissel și colab., 1959). Cattan și

Scanned with OKEN Scanner

colab. (1959) semnalează tulburări neuropsihice în două cazuri survenite după un tratament cu hidroclorotiazidă. Într-unul din cazuri, episodul a coincis cu o hiperamoniemie și în celălalt cu o hipokaliemie pronunțată. P. Teodorescu și colab. (1961) observă apariția unor tulburări neuropsihice în ciroze avansate, în urma tratamentului cu nefrix. Într-un caz a survenit un diabet renal prin hipopotasemie. În două din cazurile noastre de ciroză hepatică, am putut constata, după esidrex, instalarea unei precome (torpoare, tremurături, confuzie mintală). Din cele arătate se poate vedea că rezultatele cu hidroclorotiazidă în ciroza hepatică sînt departe de a fi la fel de spectaculare, ca în edemul din insuficiența cardiacă congestivă.

Cauzele eșecurilor tratamentului cu clorotiazidă și hidroclorotiazidă constau în : a) hiperaldosteronism, care determină o reabsorbție mare tubulodistală a sodiului, acțiunea salureticului fiind astfel foarte slabă sau absentă ; b) valorile scăzute ale potasiului seric, care survin în cazul repetării curelor cu saluretic (deși nu se obține o natriureză satisfăcătoare, ca în tratamentele prelungite). Salureticele scad reabsorbția potasiului la nivelul tubului proximal și cresc totodată excreția acestui electrolit prin tubul distal. Hipokaliemia apare cu atît mai ușor și mai intens în ciroza hepatică, cu cît în această boală există în general o carență de potasiu ; c) retenția mare de lichid (în special ascitic) sau prezența unor complicații (icter, infecții intercurente etc.) ; d) episoade precomatoase în antecedente. În cazul cînd sînt cunoscute din anamneză, salureticele sînt contraindicate ; e) în cazul asocierii salureticelor cu cortizon poate să apară o hipokaliemie accentuată, prin efectul lor aditiv. Uneori, această asociere poate produce o diureză hidrică și sodată abundentă, instalîndu-se astfel o hiponatremie severă, agravată la rîndul ei de regimul desodat sau de punctiile evacuatoare repetate ale ascitei.

Clortalidona (*hygroton*). Posologia este de 100 — 200 mg/zi, într-o singură priză, preferabil în timpul prînzului. Administrarea unor doze mai mari, de 400 — 600 mg, nu a produs creșteri suplimentare ale diurezei. Administrarea este discontinuă, ca și la salureticele anterior discutate. Acțiunea clortalidonei este prelungită, de 6 — 18 ore.

Scanned with OKEN Scanner

Natriuria creşte în medie cu 310% (Leppla şi colab., 1961). Sînt citate cazuri unde natriuria a atins valori considerabile de 432 mEq în 24 de ore (Vyss, 1960). Obişnuit, natriuria continuă 3 zile după terminarea tratamentului. Pierderea în greutate este corespunzătoare pierderilor de apă. În unele cazuri, aceasta atinge valori foarte mari (12 kg, în decurs de cîteva zile, după Reutter şi colab., 1960).

Şi după clortalidonă se observă tulburări hidroelectrolitice. Pierderile de potasiu sînt importante, kaliuria putînd creşte cu 105% (Leppla şi colab., 1961). Hipokaliemia este astfel constantă (Dérot şi colab.,1962) şi poate expune la apariţia unei come hepatice. De aceea, suplimentarea de potasiu (2—4 g clorură de potasiu) este obligatorie; uneori, sînt necesare chiar doze mai mari.

Plurilul (benzilhidroflumetiazid). Acesta este un derivat benzotiadiazinic cu o puternică acţiune saluretică. Se administrează în doze de 4—5 mg. Lasch şi colab. (1961) au constatat că administrarea acestui diuretic în ciroză determină eliminări mari de apă, sodiu, clor şi o ameliorare evidentă a funcţiilor hepatice. Pierderile de potasiu sînt moderate. Se pare că diferenţa dintre pluril şi celelalte saluretice este doar cantitativă.

Antialdosteronice. Hiperaldosteronismul din cursul cirozei hepatice influenţează asupra retenţiei excesive de sodiu, producînd o rezistenţă marcată a ascitei la medicaţia saluretică. Pe de altă parte, utilizarea prelungită a salureticelor determină un hiperaldosteronism secundar, care frînează eliminările de sodiu prin urină. Aceste elemente stau la baza folosirii antagoniştilor aldosteronului în ciroza hepatică.

Ca antagonişti ai aldosteronului sînt utilizaţi inhibitorii secreţiei suprarenale şi medicamentele care intră în competiţie cu aldosteronul, la nivelul tubului renal (adevăraţii antagonişti).

Inhibarea sintezei aldosteronului se realizează cu *metopirona.* Spre deosebire de *amfenona B*, foarte toxică şi de aceea inutilizabilă, metopirona are o toxicitate mai slabă, producînd rar fenomene de intoleranţă (arsuri, salivaţie). Se utilizează în doze de 2—3 g/zi, pe cale bucală. Metopirona inhibează 11 β-hidroxilarea steroizilor de către glanda suprarenală, prin blocarea enzimei specifice : 11 β-hidroxilaza.

Scanned with OKEN Scanner

În ciroza hepatică, primele încercări cu metopironă nu au dat rezultate. Prin inhibarea de către preparat şi a secreţiei corticosteronului ia naştere DOC, ale cărui proprietăţi mineralocorticoide sînt cunoscute. În acest mod, metopirona inhibează un mineral corticoid (aldosteron), favorizînd totodată apariţia altuia (DOC). Pentru a împiedica formarea DOC, se utilizează prednison sau dexametason, care inhibează secreţia de ACTH, împiedicînd astfel producerea de DOC (Holub şi colab., 1960). Utilizînd metopirona în asociere cu prednison, s-au obţinut o diureză şi natriurie abundente (Lebacq şi colab., 1962). Asociind metopirona cu spirolactonă, se obţine o diureză considerabilă. Este posibil ca metopirona, prin împiedicarea hidroxilării în C_{11} a aldosteronului, să ducă la producerea unor derivaţi aldosteronici incompleţi, care, la nivelul tubului renal distal, ar juca un rol competitiv cu aldosteronul, ca şi spirolactona.

Sub tratamentul cu metopironă, cantitatea de aldosteron din urină scade net, fără să existe un paralelism obligatoriu între cantitatea de urină eliminată şi scăderea aldostenuriei. Natriuria creşte, ajungînd la 20—30mEq/zi; cînd atinge 100 mEq, se instalează diureza apoasă.

Scăderea kaliuriei face ca în cursul tratamentului cu metopironă să nu survină hipokaliemii.

În ceea ce priveşte tratamentul cu *spirolactone*, eterogenitatea observaţiilor şi asocierea lor frecventă cu alte diuretice nu permit a se trage încă concluzii definitive cu privire la eficacitatea lor în cursul acestei boli.

Ca posologie, dozele de 400 mg sînt optime (Krück şi Hild); nu trbuie depăşită doza de 600 mg/zi.

Eliminările de sodiu în urină cresc imediat după administrare uneori după 8—10 zile. Efectul nu este însă constant. La o treime din cazuri, administrarea de spirolactonă rămîne fără rezultat (Laroche şi colab., 1962). Diureza hidrică urmează uneori la 24—48 de ore după excreţia sodată. Atît diureza hidrică, cît şi cea salină continuă încă una — două săptămîni după oprirea tratamentului (Kerr şi colab., 1958). (Vezi graficul din fig. 20). Utilizarea spirolactonelor nu determină hipokaliemie, ci, dimpotrivă, se poate observa uneori chiar hiperkaliemie, ceea ce face inutil tratamentul cu potasiu, după unii autori.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţia primordială a spirolactonelor o oferă lipsa de răspuns în urma tratamentului cu saluretice. Pentru a se obţine însă un răspuns diuretic favorabil, este necesară asocierea spirolactonelor cu saluretice (Leppla şi

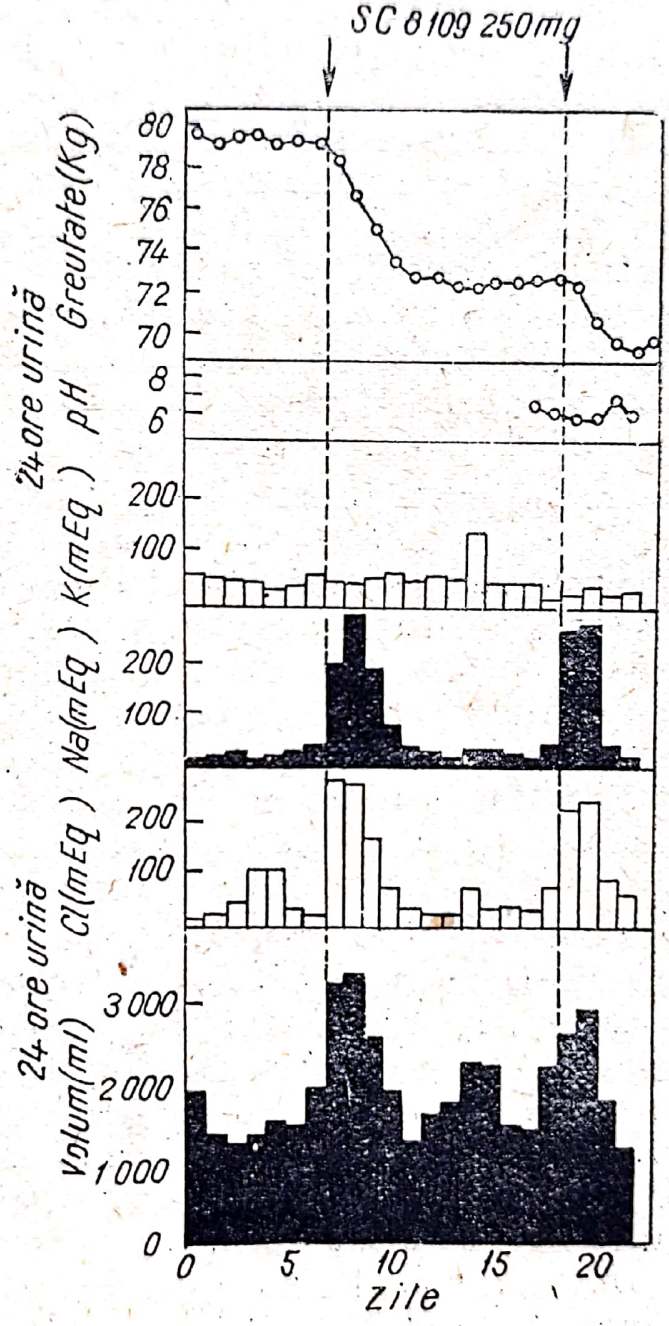


Fig. 20. — Rezultatele tratamentului cu spirolactonă în ciroza hepatică cu ascită: cresc eliminările urinare de sodiu; excreţia de potasiu este neschimbată; scade greutatea corporală (după Kerr).

colab., 1961; Laroche şi colab., 1962; Liu Hsien şi colab., 1962 şi alţii). Necesitatea acestei asocieri derivă din următorul aspect fiziopatologic: reabsorbţia proximală a

sodiului în ciroza cu ascită, în special în cazurile avansate, poate fi atît de intensă, încît să nu mai ajungă practic sodiu în tubul distal. În lipsa lui, acțiunea spirolactonei nu se poate exercita, deoarece nu mai are de inhibat hiperreabsorbția distală de sodiu (produsă de hiperaldosteronism). Administrînd saluretice, se produce o frînare a reabsorbției proximale a sodiului și apare astfel sodiul în tubul distal; activitatea crescută a aldosteronului poate fi astfel neutralizată cu spirolactone. Ca atare, asocierea unui diuretic salin cu spirolactonă permite o frînare a reabsorbției atît proximale, cît și distale a sodiului. Tratamentul combinat are avantajul că reduce totodată pierderea potasiului provocată de saluretic. Rezultatele asocierii spirolactonelor cu saluretice, după Levrat, sînt bune în 8 din 10 cazuri și nu duc la hipokaliemie.

Cînd nici această asociere nu a dat rezultate, Laroche și colab. (1962) recomandă administrarea spirolactonelor cu soluție glucozată hipertonică, obținîndu-se prin această asociere o creștere a filtratului glomerular. Cu toate că a existat pînă de curînd mult entuziasm în privința tratamentului cu spirolactonă, din ce în ce, în ultimul timp, se exprimă mai multe rezerve. Relativ frecvent, la sfîrșitul curei pot surveni recăderi ale sindromului hidropigen; în același timp nu trebuie uitat că tratamentul cu spirolactonă este pur simptomatic, prognosticul rezervat al afecțiunii rămînînd nemodificat.

Progesteronul. Landau și colab. au arătat, încă din 1955, că progestreonul, administrat în cantități mari, face să crească eliminarea de sodiu și de clor prin urină, fără să aibă vreo influență asupra eliminării de potasiu. De aici se poate deduce că progesteronul are o acțiune antialdosteronică, probabil printr-un mecanism de antagonism competitiv, explicat prin înrudirea chimică a structurilor aldosteronei, progesteronului și spirolactonelor. Un argument în plus este și faptul că acțiunea diuretică la progesteron nu apare la bolnavii cu insuficiență corticosuprarenală. Descoperirea lui Landau și colab. a fost pusă în umbră, o dată cu introducerea în terapeutică a spirolactonelor. Recent, însă, Linquette și colab.(1962), utilizînd progesteron între 50 și 100 mg/zi la bolnavi cu ciroză ascitică, au reușit să obțină o salureză apreciabilă, comparabilă cu aceea produsă de spirolactonă. Rezultatele sînt cu atît mai promițătoare, cu cît era

Scanned with OKEN Scanner

vorba de bolnavi care prezentau o natriurcază foarte redusă. Administrarea progesteronului în doze mai mari de 150 mg/zi s-a dovedit utilă în cirozele hepatice cu edeme refractare la diuretice. Asocierea progesteron + diuretic, încercată de autori, nu s-a soldat însă cu o creştere a eficacităţii diuretice a progesteronului.

Triamterenul. Presupus inhibitor al aldosteronului, a fost încercat în tratamentul cirozei hepatice, ca şi în tratamentul nefrozei lipoidice (Anichini şi colab., 1963). Acţiunea natriuretică, ca şi capacitatea de restabilire a kaliemiei susţin un mecanism de acţiune similar cu cel al spirolactonelor. După Baba şi colab. (1962) ar acţiona însă direct asupra tubului renal, şi nu ca un antagonist al aldosteronului. Doza zilnică este între 100 şi 400 mg şi se poate administra timp îndelungat.

În ciroza hepatică s-au obţinut rezultate bune în cazurile unde benzotiadiazinele nu au fost eficiente şi unde natriuria bazală a fost sub 1—2 mEq /24 de ore. Ca efecte s-au putut constata o dispariţie treptată a edemelor, o creştere a excreţiei sodiului urinar, o reducere a excreţiei potasiului şi, în numeroase cazuri, o tendinţă spre normalizare a volumului plasmatic (Baba şi colab., 1962). Dozele mai mari de 400 mg nu erau însoţite de o creştere corespunzătoare a diurezei. Creşterea kaliemiei este constantă într-unul din cazuri, ajungînd chiar la valoarea periculoasă de 6,9 mEq/l (Anichini şi colab., 1963). Reţinerea de potasiu prin administrarea de triamteren este astfel mai mare decît cea produsă de spirolactonă (Baba şi colab., 1962). Se citează, de asemenea, creşteri ale excreţiei de acid uric, chiar cu doze moderate, de 50 mg/zi (Cattell şi colab., 1962).

Administrarea diureticului singur în ciroza cu ascită nu este totdeauna urmată de o diureză sodică mare. În asociere cu diureticele benzotiadiazidice, însă, Shaldon şi colab. (1962) au constatat o reducere marcată a ascitei în toate cazurile astfel tratate şi o creştere pronunţată a diurezei. Baba şi colab. (1962) au utilizat triamterenul în asociere cu hidroflumetiazidă, ceea ce a produs o creştere însemnată a excreţiei de sodiu (Baba şi colab., 1962). Dintre incidentele care pot apărea sub triamteren, Lebacq (1962) constată, după patru zile de tratament, o creştere a ureei, a creatininei, a potasiului şi clorului sanguin, cu

Scanned with OKEN Scanner

toată excreț'a mare urinară de sodiu. Shaldon și colab. (1962), Baba și colab. (1962) atrag atenția asupra scăderii în proporție de 30% a filtratului glomerular, în timpul administrării triamterenului. Aceste incidente se pot evita, dacă administrarea de triamteren nu este zilnică, ci la 2 zile, și nu este prelungită.

MĂSURI DIETETICE

Aportul de sare. S-a arătat cu cîtă aviditate reține organismul sare în cursul cirozei hepatice. La bolnavii cărora nu li s-a impus nici o restricție de sare, excreția zilnică urinară este adesea sub 1 mEq de sodiu. Am avut ocazia să arătăm că prognosticul cirozelor, unde eliminările de sare se cifrează sub 1 mEq/24 de ore, este extrem de sever. În asemenea cazuri de ciroză avansată, lipsa de răspuns la tratamentul cu diuretice este un fapt clinic binecunoscut. Cea mai mare parte a sodiului introdusă în organism prin aportul alimentar trece în cavitatea peritoneală, mărind lichidul de ascită. De aceea, este necesar, în vederea favorizării resorbției lichidului de ascită, un aport redus de sare, care să nu depășească 0,5 g/zi (22 mEq), dacă se poate numai 10 mEq (Sherlock, 1959).

Aportul de potasiu. S-a arătat mai înainte că administrarea de potasiu în cantitate suficientă, în cursul tratamentului cu clorotiazidă sau hidroclorotiazidă, poate împiedica apariția comei hepatice. După Sherlock, suplimentul obișnuit de potasiu este de aproximativ 80 mEq (adică 3 g/zi). La mulți cirotici, însă, această cantitate nu este suficientă, deoarece, uneori, sub clorotiazidă, de exemplu, se elimină pînă la 200 mEq potasiu/zi. În cazurile de ciroză care au prezentat comă sau precomă în antecedente, este absolut obligatoriu să se administreze o cantitate mai mare, uneori pînă la 250 mEq, deoarece conținutul organismului lor în potasiu este scăzut.

ALTE METODE TERAPEUTICE DIURETICE

Albumina umană. Este cunoscut rolul presiunii coloid-osmotice scăzute (consecință a hipoproteinemiei) în patogeneza edemelor la cirotici. Obținerea unei creșteri a presiunii coloid-osmotice a serului poate fi de mult folos în tratamentul ascitei din cursul acestei boli. Sherlock (1959)

Scanned with OKEN Scanner

semnalează o diureză impresionantă și ameliorarea remarcabilă a stării generale (revenirea apetitului, a forței musculare), după administrarea intravenoasă de albumină umană, fără sare. Autorul preconizează inițial o cantitate de 80—100 g, la 2—3 zile, urmată de administrări săptămînale de 50—100 g. Lozowsky și colab. (1961) remarcă, de asemenea, efecte bune după albumină, administrată intravenos, în cantitate de 150—300 g. În unele cazuri s-au putut obține remisiuni pe o durată de 15 luni. În cazurile la care efectele nu au fost favorabile, s-a putut restabili totuși răspunsul la diuretice. Este posibil ca acest rezultat să fie secundar creșterii serumalbuminelor în plasmă.

Un răspuns satisfăcător după administrarea de albumină se obține în cazurile unde cauza principală a ascitei rezidă în presiunea oncotică foarte redusă (Martini, 1959). Tratamentul nu este însă lipsit de riscuri; administrarea albuminei în cantitate mare mărește rapid volumul sîngelui circulant și poate provoca sîngerări la bolnavii care au varice esofagiene.

Este indicat ca administrarea albuminei să fie precedată de o paracenteză, pentru că s-ar putea ca o parte din albumină să intre în lichidul de ascită, mărind astfel presiunea lui oncotică (Sherlock, 1959).

Wewalka (1959) comunică efecte favorabile prin administrarea de γ-globuline, în cantitate de 250 ml, la fiecare două zile; se pot face pînă la 10—30 de perfuzii (în total).

INCIDENTE, ACCIDENTE, CONTRAINDICAȚII

Folosirea diureticelor în ciroza hepatică se poate însoți de unele efecte secundare care nu se deosebesc, în general, față de cele întîlnite în cursul tratamentului diuretic al altor afecțiuni.

Totuși, este necesar să relevăm unele accidente mai frecvent întîlnite în ciroză.

Astfel, în această boală, diureticele sulfamidice (acetazolamida și saluretice), uneori chiar și spirolactona, pot declanșa o comă hepatică. Sherlock (1959), Bessoles (1959), Cattan și colab. (1959), P. Teodorescu și colab. (1961), M. Voiculescu și colab. (1961), Cauwenberge (1962) semnalează, după a 3-a zi de tratament cu diamox, cînd diu-

reza era considerabilă, accidente majore, manifestate prin stare confuzională, delir, agitație, vărsături abundente incoercibile.

Read și colab. (1959) subliniază frecvența relativ mare, după tratamentul cu clorotiazidă (7 din 15 bolnavi cu ciroză Laennec), a modificărilor neuropsihice, caracteristice comei hepatice iminente. Friedberg (1959) remarcă, de asemenea, eficacitatea administrării potasiului în 3 cazuri de comă hepatică, după clorotiazidă.

Se pune întrebarea ce anume precipită coma hepatică, alcaloza sau hipopotasemia? Or, din punct de vedere practic, coma poate fi prevenită numai prin acidifiere sau numai prin corectarea deficitului în potasiu? Sherlock, Kuschinski, Friedberg și alții, consideră că alcaloza este secundară pierderii de potasiu. Sherlock este categoric în această privință, afirmînd că, dacă suplimentarea cu potasiu este suficientă, nu apare alcaloză și, prin urmare, nici nu se precipită coma hepatică. Dozele recomandate de Sherlock sînt de 80—150 mEq/zi (3—6 g/zi). La unii cirotici, însă, nici aceste cantități nu sînt suficiente, deoarece eliminările de K sub clorotiazidă pot ajunge pînă la 200 mEq/zi (8 g/zi), mai ales dacă au existat stări de precomă sau de comă în antecedente.

Din punct de vedere terapeutic, trebuie luată în considerație și problema acidifierii bolnavului, pentru că se presupune că alcaloza crește permeabilitatea barierei hematocerebrale (Richterich, 1959).

Uneori, au apărut accidente grave, chiar mortale, după spirolactonă. În asemenea situații decesul se datorește însă stadiului foarte avansat al bolii și mult mai puțin diureticului. Diureza poate prăbuși filtratul glomerular (și pînă atunci scăzut) și declanșa astfel sindromul terminal al hiperkaliemiei-hiperazotemiei-oliguriei. Accidente similare s-au notat și după triamteren produs mai recent introdus.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAȚIA DIURETICĂ ÎN DISGRAVIDIE

De mulți ani se încearcă ca, printr-o medicație adecvată, să se poată influența favorabil hipertensiunea arterială și retenția de apă și sodiu din cursul disgravidiei.

Proprietățile diuretice și hipotensive remarcabile ale salureticelor s-au impus în acest sens și au făcut ca disgravidia în toate formele ei, pînă la toxemia majoră (starea de eclampsie), să constituie o indicație de elecție pentru administrarea lor.

BAZE FIZIOPATOLOGICE

În cursul unei sarcini normale, o gravidă crește în greutate cu 9—12 kg, dintre care 3 kg reprezintă cantitatea fiziologică de lichid reținut (V. Friedberg, 1959). Începînd din a 24-a săptămînă de graviditate, o creștere săptămînală peste 0,5 kg în greutate ridică suspiciunea unei retenții patologice de apă și sodiu. Retenția hidrică dintre sarcina normală și disgravidie diferă atît prin gradul dezvoltării edemelor, cît și prin distribuirea intra- sau extracelulară a acestei retenții. În graviditatea normală crește volumul plasmatic, producînd o hipervolemie, în timp ce în disgravidie crește remarcabil lichidul în spațiile interstițiale și este caracteristică hipovolemia cu hemoconcentrație. Hipovolemia, prin mecanismele hormonale reglatoare, intervine în retenția crescută de apă și sodiu.

Pentru înțelegerea sindromului de retenție hidrosalină, sînt interesante unele modificări hormonale în disgravidie. Cercetări recente (Koczorek, 1961) au dovedit

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAȚIA DIURETICĂ ÎN DISGRAVIDIE

De mulți ani se încearcă ca, printr-o medicație adecvată, să se poată influența favorabil hipertensiunea arterială și retenția de apă și sodiu din cursul disgravidiei.

Proprietățile diuretice și hipotensive remarcabile ale salureticelor s-au impus în acest sens și au făcut ca disgravidia în toate formele ei, pînă la toxemia majoră (starea de eclampsie), să constituie o indicație de elecție pentru administrarea lor.

BAZE FIZIOPATOLOGICE

În cursul unei sarcini normale, o gravidă crește în greutate cu 9—12 kg, dintre care 3 kg reprezintă cantitatea fiziologică de lichid reținut (V. Friedberg, 1959). Începînd din a 24-a săptămînă de graviditate, o creștere săptămînală peste 0,5 kg în greutate ridică suspiciunea unei retenții patologice de apă și sodiu. Retenția hidrică dintre sarcina normală și disgravidie diferă atît prin gradul dezvoltării edemelor, cît și prin distribuirea intra- sau extracelulară a acestei retenții. În graviditatea normală crește volumul plasmatic, producînd o hipervolemie, în timp ce în disgravidie crește remarcabil lichidul în spațiile interstițiale și este caracteristică hipovolemia cu hemoconcentrație. Hipovolemia, prin mecanismele hormonale reglatoare, intervine în retenția crescută de apă și sodiu.

Pentru înțelegerea sindromului de retenție hidrosalină, sînt interesante unele modificări hormonale în disgravidie. Cercetări recente (Koczorek, 1961) au dovedit

Scanned with OKEN Scanner

că, în timp ce în graviditatea normală se produce o cantitate mare de progesteron pe zi (200—300 mg), în disgravidia tardivă, producerea de progesteron (măsurat prin eliminările de pregnandiol) este scăzută. Este astăzi dovedit efectul natriuretic al acestui hormon, iar eliminările mari de aldosteron din graviditate sînt interpretate ca provenind printr-un mecanism compensator față de dozele mari de progesteron (Koczorek, Gross, 1959). În timp ce raportul dintre factorii natriuretici (progesteron) și aldosteron, în graviditatea normală, duc la un echilibru, cu eliminări de sodiu normale, în disgravidie se produc o deviere a acestui echilibru hormonal și, ca o consecință, o retenție de sodiu.

Timp îndelungat a existat o reținere în fața utilizării unor diuretice active, de teama producerii de leziuni renale. Se știe că simptomele toxemiei gravidice erau puse pe seama leziunilor renale organice. Prin metoda *clearence*-urilor și prin puncții-biopsii renale, s-a putut stabili că în disgravidie nu există o leziune organică, cel puțin primară, a rinichiului. De-abia în cursul eclampsiei, prin accentuarea spasmului glomerular, apar leziuni hipoxemice în tubi care duc la oligurie-anurie, și în acest stadiu tratamentul prin dializă extracorporeală se impune.

TRATAMENTUL DIURETIC

Diuretice mercuriale. Injectoare de diuretic mercurial provoacă, în funcție de intensitatea edemelor din cursul disgravidiei, o diureză hidrică puternică, ducînd, în decurs de 48 de ore, la o pierdere în greutate de mai multe kilograme. Se produc o natriureză și clorureză mare, cu o kaliureză ușoară. După diureza masivă, urmează adesea o fază de retenție, astfel că edemele se refac din nou după 4—6 zile, cînd trebuie intervenit cu o nouă injectare de mercur.

Uneori în urma pierderilor masive de lichid și sare, pot apărea tulburări ale echilibrului apei și electroliților. În vederea evitării acestor tulburări, bruște, în ultima vreme s-a preconizat utilizarea diureticelor mercuriale pe cale orală; acestea sînt însă inactive, după Assali (1960), sau sînt active numai în doze mari și determină, uneori, tulburări secundare gastrointestinale. Posibilitatea apariției leziunilor renale în cursul eclampsiei, așa cum am

Scanned with OKEN Scanner

menționat, limitează utilizarea diureticelor mercuriale, numai la stadiul precoce de preeclampsie, și aceasta cu prudență.

Acetazolamidă. Diamoxul (ederen, diacarb) este utilizat de 6 ani în terapia edemelor gravidice și reprezintă un progres evident față de medicația diuretică mercurială. Limita utilizării inhibitorilor anhidrazei carbonice depinde de gradul dezvoltării edemelor și, în special, de stadiul sau de forma disgravidiei.

La gravide normale, acetazolamida determină o diureză hidrică apreciabilă, cu creșterea eliminărilor de sodiu și slăbire în greutate. Efectul terapeutic este însă trecător; imediat după întreruperea tratamentului reapare retenția apoasă și de sodiu în țesuturi.

În disgravidie, forme minore și de gravitate medie, administrarea timp de 2 zile de acetazolamidă, cîte 250 mg/zi, determină o puternică diureză apoasă și o natriureză, cu o scădere în greutate, în medie cu 1—3 kg. Cantitatea de apă și sodiu eliminată nu se reface în întregime în perioada fără medicație. Diureticul are uneori și efecte hipotensive (Finnerty și colab., 1958). Repetarea tratamentului după 4—6 zile nu este urmată de un efect mai puțin marcat. Asocierea repausului la pat și dietei hiposaline potențializează acțiunea diureticului. De altfel, în cazurile minore de disgravidie, uneori numai repausul la pat și dieta hiposalină pot duce la rezultate favorabile; evident, eliminările de apă și sare sînt în acest caz mai puțin rapide, ca în cazul utilizării diamoxului.

În eclampsie, acidoza metabolică și hiperaldosteronismul stimulat de scăderea volumului plasmatic, posibil și hipersecreția de adiuretină, fac ca efectele tratamentului cu acetazolamidă să fie slabe sau practic inexistente.

Inconvenientele tratamentului cu diamox sînt similare celor întîlnite în cursul utilizării lui în sindroame de retenție hidrosalină de alte cauze. Pe prim plan trebuie pusă slăbirea rapidă a acțiunii preparatului, care face imposibil un tratament susținut, necesar în disgravidie.

Clorotiazidă și hidroclorotiazidă. Experiența clinică de pînă acum a confirmat acțiunea favorabilă a acestor diuretice, în special în prevenirea stărilor grave de disgravidie (V. Friedberg, 1958; Laroche și colab., 1962; Manolescu și Popescu, 1962; Stöckli, 1962; Toulouse și alții).

Scanned with OKEN Scanner

Se administrează o doză zilnică de esidrex sau nefrix, o perioadă de 6—7 zile de tratament. Clorotiazida este mai puțin utilizată astăzi, o dată cu apariția hidroclorotiazidei. Se dă în doză de 0,5—1 g/zi, în cure de 3—5 zile de tratament.

Rezultatele medicației cu saluretice sînt impresionante. Efectele acestor preparate nu diminuează după utilizare îndelungată, iar prin acțiunea lor antihipertensivă, pe lîngă cea diuretică, capătă o importanță considerabilă în tratamentul disgravidiei, unde poate fi asociată hipertensiunea arterială cu retenție hidrosalină. Hidroclorotiazida are o valoare de necontestat în stările acidotice din eclampsie și prin aceea că acțiunea de inhibare a anhidrazei carbonice este mult mai redusă decît a clorotiazidei, ducînd uneori la ușoară alcaloză (Bessoles, 1959). V. Friedberg obține cu hidroclorotiazidă (6—7 zile) o pierdere în greutate medie de 3,8 kg și eliminări de sodiu în medie peste 600 mEq. O dată cu regresiunea edemelor se constată o scădere a diurezei. După oprirea medicamentului, se produce din nou o retenție de apă și sare, fără a reveni însă la nivelul anterior. Tennent și colab. (1960) obțin rezultate bune tratînd cu clorotiazidă 40 de cazuri de preeclampsie și 14 cazuri de hipertensiune esențială la gravide. Efectele secundare au fost neglijabile. Bessoles (1959) subliniază superioritatea hidroclorotiazidei în stări de preeclampsie față de diureticele mercuriale și acetazolamida, iar Stöckl (1962) publică rezultate bune cu higroton (clortalidon).

În Spitalul de stat nr. 12, Oprescu și colab. (rezultate încă nepublicate) au aplicat medicația diuretică cu esidrex, 50—75 mg/zi, pe un număr de 28 de cazuri cu disgravidii și anume: 4 cazuri eclampsism, 18 cazuri disgravidii forme minore (retenție apoasă-creștere în greutate), 6 cazuri nefropatii gravidice (hipertensiune, albuminurie, edem).

În formele minore, autorii au obținut o diureză considerabilă, care a determinat net scăderea în greutate a gravidei și reducerea edemelor gambiere. În formele medii (nefropatii gravidice), tensiunea arterială s-a normalizat în totalitatea cazurilor la circa 3—4 zile de la instituirea tratamentului, dispariția albuminuriei s-a constatat în 75% din cazuri, precum și ameliorarea evidentă a stării generale. În stările de eclampsism, (toxemii majore), aso-

Scanned with OKEN Scanner

cierea medicației diuretice la tratamentul general cu hipotensive, tranchilizante permite obținerea unor rezultate bune.

Rezultatele medicației diuretice în disgravidie sînt ilustrate în figura 21. Pentru fiecare diuretic s-a luat o medie

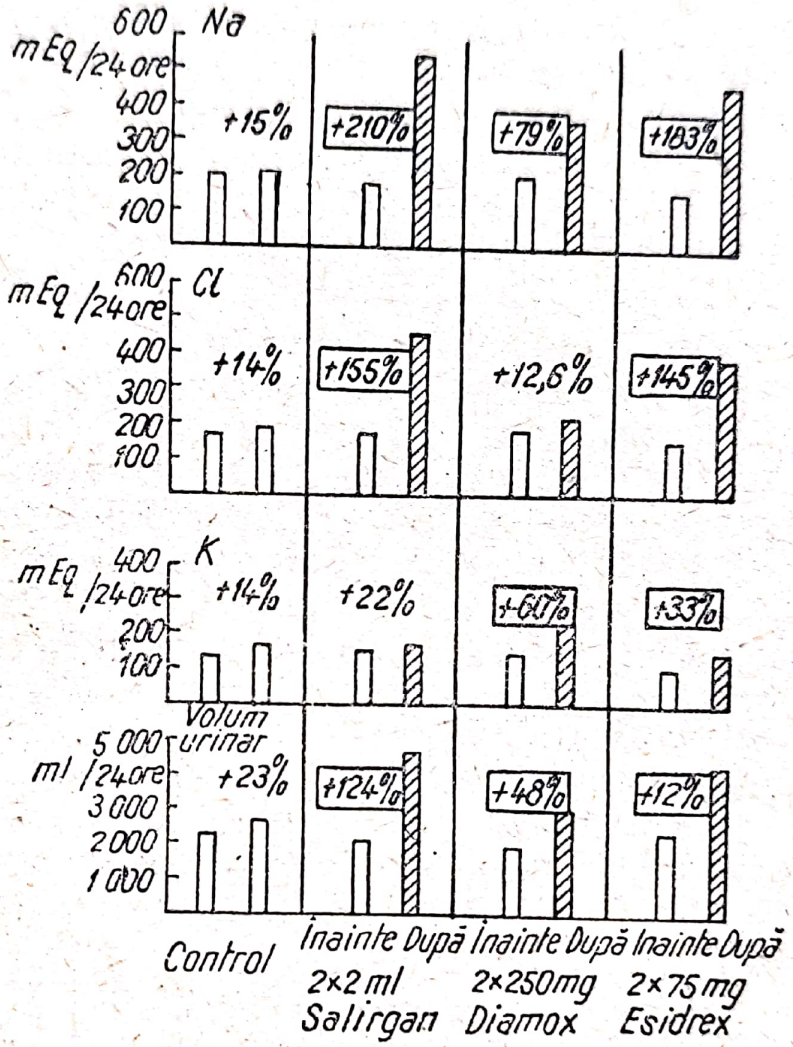


Fig. 21. — Acțiunea saligranului, diamoxului și esidrexului în disgravidie (după V. Friedberg).

de 2 zile de tratament și 2 zile înainte de tratament. Cifrele încadrate indică creșterea în medie a eliminărilor în procente pentru fiecare diuretic.

În concluzie :

1. Administrarea în doze mici a hidroclorotiazidei, după dispariția edemelor, reprezintă o metodă profilactică de prim ordin, care poate împiedica o nouă retenție patologică de apă și sodiu pe toată durata gravidității.

2. În cazuri mai ușoare de disgravidie și sub un control periodic, tratamentul poate fi aplicat ambulatoriu.

Scanned with OKEN Scanner

3. Nu sînt necesare restricţii dietetice categorice în tot timpul graviditătii.

În tratamentul prelungit nu s-au semnalat acidoză, hipokaliemie, iar natremia s-a menţinut în limite normale. Echilibrarea raportului electrolitic se realizează în cursul celor 3—4 zile de pauză dintre seriile de 6—7 zile de tratament. Totuşi, ţinînd seama de uşoarele pierderi de potasiu datorită saluretícului şi dificultatea evidenţierii unei hipokaliemii larvate prin controlul seric (aceasta apărînd de abia la pierderi mari de potasiu) într-o terapie de lungă durată se va da un regim bogat în fructe, salată, uneori şi 2—4 g de clorură de potasiu (V. Friedberg, 1959; Bessoles, 1959; Assali, 1961 şi alţii).

Inconvenientele terapiei cu saluretice. În disgravidii grave, hipovolemia cu hemoconcentraţie influenţează nefavorabil acţiunea diuretică a hidroclorotiazidei. Este ştiut că o condiţie esenţială pentru acţiunea diureticului este volumul sanguin satisfăcător. După Koczorek (1960), în caz de eşec diuretic, trebuie suspicionată scăderea volumului plasmatic, ca şi în sindromul nefrotic. Instalarea diurezei se poate obţine în asemenea cazuri prin creşterea, respectiv normalizarea volumului plasmatic. S-a recomandat în acest sens (V. Friedberg, 1959) administrarea concomitentă de albumină umană (2 × 10 g) cu o puternică acţiune oncotică. Aceasta determină o creştere a volumului intravascular şi potenţează acţiunea hidroclorotiazidei.

Asupra efectului terapeutic al spirolactonelor, în disgravidie, datele din literatură sînt încă foarte reduse (Mateescu şi colab., 1962). Administrarea lor este totuşi justificată, ţinînd seama de creşterea aldosteronului. După Buchborn (1958) şi Sarre (1961), gravidele sînt în general refractare la acţiunea aldosteronului, hipersecreţia acestui hormon reprezentînd un mecanism compensator faţă de nivelul crescut al progesteronului cu acţiune natriuretică. În disgravidie, însă cum am arătat, există o deviere a echilibrului antagonist cu activitate preponderentă a aldosteronului. Deşi acest punct de vedere nu este încă unanim admis, este totuşi foarte probabil, că în gestoze, rolul aldosteronului cîştigă în importanţă, astfel încît apare fundamentat tratamentul cu antagonişti ai aldosteronului.

Mateescu şi colab. (1962) au aplicat cu succes saluretice asociate cu spirolactonă, la o gravidă prezentînd o hipertensiune arterială cu sindrom edematos important. Administrarea izolată a celor două diuretice a fost fără vreun efect deosebit; combinarea lor a dus la o natriureză abundentă, cu scăderea în greutate a gravidei cu circa 4 kg în 7 zile şi cu normalizarea tensiunii arteriale.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAȚIA DIURETICĂ ÎN UNELE BOLI ENDOCRINE

1. MEDICAȚIA DIURETICĂ ÎN TRATAMENTUL DIABETULUI INSIPID

Craword și Kennedy (1959) au fost primii care au atras atenția că administrarea îndelungată de derivați tiazinici la animale cu diabet pituitar și la bolnavii cu diabet insipid hipofizar sau de origine renală determină o reducere considerabilă a volumului urinar și o creștere a osmolarității urinii.

Aceste observații au fost în repetate rînduri confirmate și derivații tiazinici au intrat în uzul medicației diabetului insipid, în special în cazurile rezistente la vasopresină.

La ora actuală, diabetul insipid central sau nefrogenic constituie, alături de sindroamele cu retenție hidrosalină și hipertensiune arterială (Reubi, 1962), una dintre indicațiile majore ale tratamentului cu saluretice.

BAZE FIZIOPATOLOGICE

Efectul antidiuretic al cloro- și hidroclorotiazidei, aparent paradoxal, rezidă în acțiunea acestor substanțe de a bloca reabsorbția de sodiu la nivelul tubului proximal renal, determinînd o creștere a osmolarității urinare. Acțiunea antidiuretică trebuie interpretată astfel ca o consecință a pierderilor de sodiu, provocată de derivații tiazinici și nu ca o proprietate specifică a lor (Early și Orloff, 1962).

Scanned with OKEN Scanner

Răspunsul antidiuretic la saluretice este mult influențat de aportul de sodiu alimentar; astfel, restricția sodiului în timpul administrării diureticului favorizează creșterea osmolarității urinare și consecutiv reducerea importantă a volumului de urină.

La un aport crescut de sodiu, diureticele tiazinice, deși nu realizează o scădere a volumului de urină eliminat în 24 de ore, determină totuși o creștere a osmolarității urinii eliminate. Aceasta arată că medicamentul continuă în această situație să-și exercite efectul de inhibiție a reabsorbției de sodiu la nivelul tubului renal.

Antidiureza poate fi produsă nu numai de saluretice, ci și de triazine (guanamine), cum este clorazanilul sau amanozina (Lacroix și colab., 1962), precum și de diureticele mercuriale, în ciuda diferențelor aparente privind locul și modul de acțiune a acestor substanțe. Astfel, administrarea de mercaptomerină, intramuscular, cu un aport de sodiu controlat și menținut la 9 mEq/zi, este urmată de o reducere a volumului de urină și de o creștere a osmolarității. Acest fapt confirmă presupunerea că efectul antidiuretic în diabet insipid nu este o proprietate specifică tiazidelor ci consecința pierderii de sodiu.

INDICAȚIILE TRATAMENTULUI CU DIURETICE

1. În diabet insipid, forma nefrogenică congenitală, diureticele reprezintă o indicație absolută. Nu există alt mijloc terapeutic, de a combate perturbarea renală.

2. În diabet insipid de cauză centrală, rezistent la pitresină.

3. În diabet insipid central, care reacționează la pitresină, în vederea reducerii dozelor opoterapice.

Înainte de administrarea hidroclorotiazidei trebuie să se instituie, timp de 3 zile, un aport de sodiu de 9 mEq/zi și în care timp să se efectueze determinările de *clearance* renal, dozări în urină de Na, K, Cl și osmolaritatea prin crioscopie. Doza administrată este de 75 mg/zi în trei prize la fiecare 8 ore.

Administrarea de compuși tiazinici la bolnavi cu diabet insipid are ca efect imediat o creștere a eliminării de electroliți, în primul rînd a sodiului și, în mai mică măsură, a potasiului. Simultan se produce o reducere a volumului

Scanned with OKEN Scanner

urinar (Crawford şi colab. 1959; Linke, 1960; Linneweh şi colab., 1961). Ingestia voluntară de apă diminuează spectacular în timpul tratamentului. Osmolaritatea plasmatică şi concentraţia Na plasmatic scade în primele zile de tratament, dar se menţine apoi la acelaşi nivel, spre deosebire de K, al cărui nivel plasmatic continuă să scadă. Efectul antidiuretic este persistent. El se manifestă un timp îndelungat, după administrarea substanţei, nefiind în acest mod necesară o administrare continuă. După cum am arătat, reducerea volumului urinar este corelată cu aportul alimentar de sodiu; dacă ingestia de sare este crescută, efectul antidiuretic scade şi, invers, efectul antidiuretic se menţine, dacă sodiul este redus din alimentaţie.

Între pierderea de sodiu din organism şi diminuarea concomitentă a lichidului extracelular, pe de o parte, şi antidiureza obţinută prin saluretice, pe de altă parte, există relaţii foarte strînse. După o utilizare mai îndelungată de saluretice, pierderile de sodiu prin urină sînt înlocuite prin eliminări de K, printr-un mecanism de conservare a Na declanşat de aldosteron. În acest moment, efectul natriuretic al diureticelor tiazinice poate fi anulat şi o dată cu acesta şi efectul antidiuretic. Administrarea de spirolactone corectează această tulburare, producîndu-se eliminări scăzute de K prin urină şi cantităţi crescute de Na.

Datele din literatură cu privire la utilizarea salureticelor în diabetul insipid sînt încă reduse. Se poate însă afirma că folosite în asociere cu suplimente de K şi cu un aport redus de Na intervin în majoritatea cazurilor în reducerea volumului urinar la bolnavii cu diabet insipid rezistent la vasopresină (Gilbert-Dreyfus). În cazurile de diabet insipid, care reacţionează la pitresină, tiazidele — fără a fi indispensabile — permit reducerea dozelor opoterapice.

2. MEDICAŢIA DIURETICĂ ÎN OBEZITATE

Parhon în 1923 şi Zondek în 1926 au atras primii atenţia asupra importanţei tulburărilor metabolismului hidric în apariţia obezităţii, retenţia crescută de apă fiind pusă pe seama unei hiperfuncţii posibile a lobului posterior al hipofizei. Recent, Dolecek şi colab. (1963)

Scanned with OKEN Scanner

constată la obeze valori excesive ale hormonului antidiuretic, însoțite de predispoziția de a reține apa în majoritatea cazurilor. Astfel, după proba de încărcare cu apă (20 ml apă/kilocorp), 218 obeze din 350 au reacționat printr-o excreție insuficientă a apei.

Tulburarea metabolismului hidroelectrolitic poate fi luată în considerație în determinismul obezității, însă fără îndoială, patogeneza ei este mult mai complexă.

Tratamentul obezității este înainte de toate igieno-dietetic și accesoriu-medicamentos. Reducerea aportului alimentar prin dietă hipocalorică (1 000 de calorii) reprezintă un factor terapeutic de primă importanță. În cazurile în care dieta nu este satisfăcătoare sau este greu suportată se preconizează tratamentul medicamentos, care vizează reducerea apetitului cu o medicație anorexigenă (amfetamine sau hidroxazine), creșterea metabolismului cu medicație tiroidiană și fizioterapie și eliminarea apei care infiltrează țesuturile cu medicație diuretică.

Indicația diureticelor în obezitate apare rațională în obezitate spongioasă cu retenție de apă și sare (Zondek), în obezitate constituită rapid și care prezintă variații bruște în greutate, în hidrolipopexie și în fazele oligurice premenstruale. S-au încercat diureticele inhibitoare ale anhidrazei carbonice (acetazolamida) diuretice mercuriale — mercaptomerina, hidroclorotiazida (Bessoles, 1959). Albeaux-Fernet atrage atenția asupra utilității administrării spirolactonelor la obezi cu retenție hidrosalină, survenită în urma erorilor terapeutice (abuz de saluretice, restricție hidrică și salină excesivă). Medicația poate fi prescrisă în asociere cu alte metode terapeutice, în special după epuizarea efectelor în urma administrării izolate. Dieta hipocalorică trebuie să constituie un factor adjuvant constant. Vague utilizează mercaptomerina sodică, în primele zile cîte o injecție subcutanată, apoi la 5—6 zile. Rezultatele au fost variabile. Utilizînd acetazolamida în dozele uzuale nu a obținut efecte mai bune sau mai constante. În general, eficiența diureticului la femei este crescută în perioadele fiziologice ale retenției de apă: ponta ovulară, zilele care preced și în primele 2—3 zile care urmează menstruația.

Hidroclorotiazida constituie un progres incontestabil față de diureticele mercuriale, rezultatele continuă însă a fi discutabile. Ca posologie, se recomandă 25—50 mg/zi,

Scanned with OKEN Scanner

în cure scurte de 3 zile de tratament, repetate după o pauză de 7 zile. Bessoles (1959) obține rezultate favorabile în toate cazurile tratate, constînd într-o scădere ponderală apreciabilă și rapidă, paralel cu o creștere a diurezei. Pierderea medie în greutate, semnalată de acest autor în 9 cazuri, după 5 zile de tratament, a fost de 2,5 kg, corespunzînd la 2,5% din greutatea medie inițială. În general este maximă în prima zi, mai slabă a doua zi și aproape neglijabilă în a treia zi, după care, curba ponderală crește progresiv, o dată cu scăderea diurezei, ajungînd din nou la valorile inițiale. Uneori se întîmplă ca refacerea greutății în perioadele libere, fără tratament, să fie din ce în ce mai mică.

În aprecierea efectelor favorabile, obținute prin medicația diuretică în obezitate, trebuie ținut seama și de factorul psihic. Pierderea rapidă și spectaculară în greutate, atingînd în medie 2,500 kg în cîteva zile, a creat în unele țări o adevărată obsesie de tratament prin diuretice a obezității, chiar la o veritabilă „toxicomanie", cum se exprimă Kermorgant (1963).

Unii autori pun sub semnul întrebării eficacitatea medicației diuretice în tratamentul obezității. Aceasta ar duce la o pierdere ponderală iluzorie, apa eliminată fiind rapid recuperată în zilele următoare (C. C. Dimitriu și colab., 1962). În ceea ce ne privește, utilizînd esidrex 2 × 25 mg/zi, 3 zile pe săptămînă, am putut constata în 8 cazuri rezultate favorabile, cu o pierdere în greutate între 1,8 și 4,3 kg/lună; scăderea a fost cu atît mai mare, cu cît greutatea inițială a fost mai ridicată. Efectul s-a putut menține timp de mai multe luni; în unele cazuri, scăderea ponderală a fost mai mare după mai multe cure de tratament. Am putut observa la unele bolnave, după o scădere inițială în greutate, o oarecare reglementare a aportului caloric, printr-o reducere a polifagiei. Ne întrebăm în ce măsură a putut contribui medicația diuretică la diminuarea apetitului; în orice caz, slăbirea în greutate în aceste cazuri trebuie atribuită nu numai medicației diuretice, ci și reducerii aportului caloric exogen.

Unele inconveniente constatate în cursul tratamentului cu saluretice în obezitate au constat în:

— scăderea tensiunii arteriale la obeze normotensive, prin poliuria excesivă cu senzație de slăbiciune, oboseală, și mai rar cu tendință sincopală. În cazurile cu pierdere

Scanned with OKEN Scanner

mare în greutate şi cu diureză considerabilă poate surveni un episod confuzional, cu vărsături abundente (Bessoles, 1959). Pentru evitarea acestor tulburări se recomandă coramină dimineaţa, a doua zi după administrarea diureticului ;

— dureri renale prin efortul provocat de diureza crescută ;

— în cazurile abuzive cu saluretic s-au observat manifestări hipokaliemice cu crampe musculare, furnicături cutanate la faţă, mai ales la obraji, nas, buze (Bessoles).

Administrarea salureticelor în obezitate nu comportă contraindicaţii particulare. Merită, totuşi, de subliniat riscul litiazei renale şi al colicelor la o litiază latentă, ţinînd seama că incidenţa acestei afecţiuni nu este rară în cadrul obezităţii. De aceea este prudent a se renunţa la administrarea salureticelor la bolnave cu crize de litiază renală în antecedente personale sau familiale.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAȚIA DIURETICĂ ÎN UNELE AFECȚIUNI NEUROLOGICE

MEDICAȚIA DIURETICĂ ÎN EPILEPSIE

Acțiunea anticonvulsivantă a acetazolamidei a fost descoperită de Bergström, în 1962. Mecanismul de acțiune ar consta dintr-o inhibare directă a anhidrazei carbonice în sistemul nervos central sau prin realizarea unei acidoze metabolice, care neutralizează alcaloza epileptogenă (Wasquez și colab., 1957). Rolul chimismului cortical în determinismul undelor cerebrale a fost dovedit de Gibbs, Lennos, Dusser și colab., Brody și alții. Sub influența hiperventilației pulmonare apare o creștere a pH-ului cortical, care determină o excitabilitate crescută în special la epileptici.

Diamoxul, ca deshidratant celular și acidifiant, ar putea astfel favoriza activitatea electrică a creierului mai mult prin efectele sale acidifiante decît prin acțiunea diuretică. Vasquez și colab. (1957) recomandă diamox în cazurile în care celelalte preparate antiepileptice s-au dovedit insuficient de eficace. Monde și colab. (1957) prescriu diamox concomitent cu celelalte anticonvulsivante, acțiunea acestora din urmă fiind potențată de diuretic. Stoica (1959) a utilizat diamox, cît și ederen, paralel cu anticomițiale obișnuite — în 11 cazuri de epilepsie. Dozele utilizate au fost de 3 × 250 mg/zi, între 4 săptămîni și 5 luni. Rezultate bune au fost obținute în 72,72% din cazuri, la care, înainte de acest tratament, efectele anticonvulsive au fost cu totul insuficiente.

Scanned with OKEN Scanner

În ultima vreme diclorfenamida (daranide) s-a dovedit un anticomițial major (Borgne și colab., 1962). Ameliorarea ce se obține în ceea ce privește criza, comportamentul caracterial și traseul electroencefalogramei, legate de o perfectă toleranță a preparatului, justifică utilizarea lui la epileptici nestabilizați prin tratament clasic. Experimentarea clinică datează de 1 an și primele rezultate par să fie foarte încurajatoare la bolnavi care nu mai răspundeau la anticomițiale clasice.

În general, doza optimă trebuie să fie adaptată fiecărui caz în parte. Se începe cu doze mici de 50 mg /zi sau chiar la 2 zile, pentru a se încerca toleranța individuală. Doza medie este de 300—600 mg/săptămînă. Pierderile de K par să favorizeze activitatea terapeutică în ceea ce privește epilepsia și nu trebuie corectate sistematic prin administrare de KCl. Totuși, pentru a evita riscurile unei hipokaliemii mari se impune controlul biochimic și al electroencefalogramei. Grijă deosebită trebuie avută la cirotici și bolnavii cu insuficiență cardiacă.

Borgne și colab. (1962) au obținut, cu doze relativ slabe, de 100—150 mg (1—$1^1/_2$ comprimate) daranide, la 2—3 zile, rezultate excelente, pe un număr de 16 bolnavi. Toleranța produsului a fost perfectă. Crizele s-au rărit foarte mult, iar ameliorarea a fost remarcabilă, fără a se înregistra nici un eșec. În asociere cu anticonvulsivante permite reducerea dozelor obișnuite. Rezultatele sînt favorabile în marea și mica criză comițială, chiar în cazurile unde alte tratamente au fost ineficace. Anglade, utilizînd daranide la 5 epileptici, obține o dispariție a crizelor, ca și după difenilhidantoină. Efectele sînt favorabile și în afara crizelor; starea mentală se îmbunătățește, se produce o regresiune a iritabilității și instabilității, putîndu-se stabili un contact mai bun cu bolnavul.

Administrarea prelungită în doze mari (100 mg zilnic), necesară pentru obținerea unei sedări sigure a crizelor, determină în unele cazuri apariția unei stări depresive și astenice, ceea ce obligă suspendarea temporară a tratamentului (Anglade). Uneori, ameliorarea constatată la început face din nou loc unei stări de iritabilitate și reapariția crizelor. Menționăm reapariția crizelor comițiale la un epileptic hipertensiv, prin administrare de hidroclorotiazidă (Brahms și colab., 1959). Nu am găsit în literatură alte observații în acest sens.

Scanned with OKEN Scanner

Kaliul seric poate prezenta fluctuații, dar fără să apară o hipokaliemie francă și sistematică (între 4,75 și 3,4 mEq/l). Electrocardiograma poate fi uneori revelatoare a hipokaliemiei (aplatizarea sau inversarea de *T* în cîteva derivații precordiale și mai rar subdenivelare de *ST*). Ameliorarea comițialității evoluează paralel cu scăderea K plasmatic și nu trebuie administrat KCl, dacă valorile kaliemiei nu scad sub 3,4 mEq/l (Borgne și colab., 1962).

Natremia s-a menținut normală, în jurul cifrei de 140 mEq/l.

Clorul seric a fost adesea crescut (de la 103—106 pînă la 116—118 mEq/l) și consecutiv, rezerva alcalină scăzută cu 5—8 volume.

Nu se constată sub tratament ameliorări evidente ale electroencefalogramei. În unele cazuri se constată o rărire a traseului, de altfel mult mai puțin net și mai puțin constant ca în administrarea acetazolamidei .În alte cazuri se observă reapariția ritmului α care a fost înlocuit cu un ritm mult mai lent, după un tratament cu acetazolamidă.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAȚIA DIURETICĂ ÎN BOLILE DE OCHI

Inhibitorii anhidrazei carbonice (acetazolamida) și substanțele înrudite constituie un mijloc de tratament modern, în glaucomul primitiv și în cazurile de glaucom secundar, alături de medicația cu miotice, hipotensive și ganglioplegice.

Mecanismul de acțiune a acetazolamidei și a substanțelor derivate asupra presiunii oculare nu este complet lămurit. Indicația decurge din lucrările lui Kinsey, Friedenwald, care au demonstrat că în glaucom, umoarea apoasă conține în exces anhidrază carbonică și biocarbonați. Se știe că la nivelul corpului ciliar are loc formarea de acid carbonic și bicarbonați și în felul acesta, mărindu-se presiunea în camera posterioară, se atrage apa din plasmă și se formează umoarea apoasă. Acetazolamida (diamox, ederen), inhibînd acțiunea anhidrazei carbonice, determină o încetinire a formării umorii apoase, prin micșorarea cantității de acid carbonic și bicarbonați și a micșorării consecutive a intensității mecanismului osmotic.

Criticile care se pot aduce acestei ipoteze constau în faptul că administrarea locală a acetazolamidei nu scade tensiunea oculară, deși în acest mod se obține o concentrație dublă față de administrarea generală și, în al doilea rînd, datele experimentale pe iepure nu pot fi transpuse 100% pe om (Manolescu și colab. 1959).

Radian și colab. (1957), bazați pe o cercetare experimentală, au formulat ipoteza acțiunii hipotonizante a acetazolamidei printr-un mecanism nervos, probabil hipotalamic. Ipoteza autorilor romîni a fost confirmată de

Scanned with OKEN Scanner

Linner (1958), care a arătat că medicația cu ganglioplegice reduce efectul diamoxului.

Cu privire la efectul diuretic al acetazolamidei se admite că nu există nici o relație între natriurie și scăderea presiunii intraoculare; mai mult, bolnavii cu glaucom au tendință la creșterea natriuriei (Campbell, 1961). Vergez (1962) subliniază, de asemenea, că acțiunea oculară nu depinde de acțiunea renală a medicamentului; este o acțiune de tip direct, probabil prin reducerea pH-ului lichidului ocular. S-ar putea însă (Colle, 1960) ca creșterea natriuriei să diminueze indirect presiunea intraoculară la glaucomatoși, în urma scăderii influxului de sodiu (în umoarea apoasă). Corpul ciliar face transportul activ de sodiu, determinînd în mare măsură volumul fluidului intraocular.

Indicații de tratament. Toate varietățile de glaucom în afară de glaucomul hemoragic de origine trombotică și glaucomul congenital, beneficiază de tratament (Vergez 1962). În glaucomul acut, rezultatele sînt remarcabile și se obțin ameliorări evidente. În glaucomul cronic simplu și glaucomul secundar (uveită hipertensivă), precum și în glaucomul hemoragic posttraumatic pot surveni uneori ameliorări.

Chirurgia glaucomului (cazurile cu hipertensiune mare intraoculară și de asociere între glaucom și cataractă) are create condiții optime, dacă în prealabil se administrează acetazolamidă și derivații înrudiți, care normalizează tensiunea intraoculară. Inhibitorii anhidrazei carbonice au restrîns indicațiile sclerotomiei posterioare care se practică în glaucom acut, precum și în glaucomul rezistent la tratament medical (Manolescu și colab., 1959). Trebuie subliniată și acțiunea de potențializare a tratamentului medical în general.

Efectele unor diuretice asupra presiunii intraoculare. Ureea, în doze terapeutice uzuale, scade puternic presiunea intraoculară (Campbell, 1961). Doza optimă este de 45 g, dar efectele secundarei sînt greu suportate de bolnavi; produce greață, vărsături, cefalee occipitală. Injectată intravenos (Galin și colab. 1959) 1 g/kilocorp soluție 30% în 10% glucoză, are efect maxim la 30—45 de minute. Se folosește preoperator în cazuri cu presiune intracraniană (Stubbs și colab., 1960).

Scanned with OKEN Scanner

Clorotiazida, *clortalidona* (Higroton), ca şi *aminometradina* au efecte neglijabile.

Acetazolamida, primul compus folosit, a rămas diureticul de elecţie. Se poate administra *per os*, intramuscular sau intravenos. Introdus intraocular rămîne fără efect (Langham şi colab., 1957; Manolescu şi colab., 1959; Campbell, 1961). Doza zilnică variază între 250 şi 2 000 mg, divizată în 4 prize, la fiecare 6 ore.

Tensiunea oculară începe să scadă aproximativ după 60 de minute de la administrarea diureticului şi atinge nivelul cel mai coborît la 3—5 ore; efectul durează 8—12 ore în total.

O doză de 250 mg reduce presiunea oculară cu o treime şi reducerea este cu atît mai mare, cu cît presiunea iniţială este mai ridicată. De asemenea şi durata efectului este direct proporţională cu valoarea presiunii iniţiale (A. Vergez, 1962).

Acţiunea acetazolamidei este spectaculară în glaucomul acut. În doza de atac de 500 mg *per os* sau intravenos acetazolamida jugulează rapid criza şi ameliorează eficienţa mioticelor. Clinic, antrenează dispariţia cefaleei, a greţurilor, a tulburărilor psihice, care însoţesc puseul de glaucom şi care pot sta uneori pe prim plan (Begne, Sourdille, Paufique, Françcis, Maillet etc.).

În glaucomul subacut şi în uveitele hipertensive, diureticul este eficace. Se produce o remarcabilă scădere a hipertensiunii, precum şi evitarea riscului sinekiilor posterioare şi a recluzionării. În glaucomul cronic simplu poate fi folosit asociat, cu mioticele hipotensive, un timp îndelungat (ani de zile).

Acţiunea favorabilă a ederenului a fost cercetată de Manolescu şi colab. (1957). Preparatul are o mare capacitate hipotonizantă, situîndu-se la nivelul celor mai bune preparate străine. Autorii au obţinut rezultate pozitive în glaucomul primitiv acut, în glaucomul iritativ, în glaucomul cronic simplu; rezultate negative în glaucomul absolut şi în cel malign. Rezultatele sînt foarte bune, în glaucomul secundar în cel posttraumatic şi datorită sechelelor iridociclitei, bune în glaucom prin cataractă intumescentă şi secundar luxaţiei cristalinului. În glaucomul hemoragic posttraumatic, acţiunea diamoxului este slabă şi inconstantă, iar în glaucomul absolut, glaucomul hemoragic de origine trombotică şi glau-

Scanned with OKEN Scanner

comul congenital, inhibitorii anhidrazei carbonice nu au efect (Vergez).

Într-un număr relativ mare de cazuri, tratamentul trebuie întrerupt, din cauza efectelor secundare nedorite (astenie, somnolență). În alte cazuri, efectele bune de la început dispar ulterior fie printr-o epuizare a acțiunii medicamentului, fie printr-o rezistență a glaucomului cu o agravare a bolii.

După Kronfeld (1962), pentru a obține un rezultat pe deplin satisfăcător în glaucomul simplu, fluxul umorii apoase trebuie să scadă cu 80%. În majoritatea cazurilor tratate cu acetazolamidă, media modificării fluxului apos a fost de 60% (46—72%).

Diclorfenamida (daranid) este de 30 de ori mai activă decît diamoxul. Acest produs scade presiunea oculară într-un timp scurt (20—40 de minute) și durata acțiunii lui este mai mare (6—16 ore). Se dovedește eficace în doze mici (100—600 mg/zi), administrată în 3 prize. Rezultatele în glaucomul absolut sînt slabe, ca și cu diamox.

Metazolamida (*nepatazen*) este un inhibitor al anhidrazei carbonice, înrudit cu acetazolamida și folosit în ultima vreme în tratamentul glaucomului. Este de 2—3 ori mai activă decît diamoxul, cu o durată de eficiență de 10—20 de ore, în funcție de doză. Se utilizează 200—600 mg/zi. Este interesant să subliniem că acest preparat nu antrenează practic nici o creștere a diurezei (Sadoul, 1962). Se știe, pe de altă parte, că o serie de substanțe cu acțiune diuretică puternică nu au efecte asupra presiunii oculare (de exemplu, clorotiazida și derivații săi). Acestea sînt argumente care întăresc supoziția că nu se poate stabili o legătură între efectul diuretic și cel hipotensiv al presiunii oculare.

Etoxazolamida (*cardrase*) este mai activă de 2—3 ori decît diamoxul. Efectul începe la 1—2 ore și durează 10—14 ore, în funcție de doză. În mod obișnuit se administrează între 150 și 1000 mg/zi, în 3—4 prize. Trebuie subliniat că nu există fenomenul de intoleranță încrucișată între diferitele produse din grupul acetazolamidei. Un bolnav care nu reacționează la diamox poate răspunde favorabil la nepatazen și invers.

Nu se vor administra inhibitori 24 de ore înainte de operații fistulizante (A. Vergez, 1962).

Scanned with OKEN Scanner

Efecte secundare. În general, cercetările pentru găsirea unui inhibitor al anhidrazei carbonice, care să fie eficace, în sensul reducerii presiunii oculare şi totodată lipsit de orice efecte secundare nocive nu au dus la rezultatele dorite. Acestea limitează evident posibilităţile lor de folosire. Produc, ca şi în cazul utilizării lor în sindroame cu retenţie hidrosalină, pierdere de potasiu şi bicarbonaţi. Administrarea lor în doze mari în timp îndelungat determină : tulburări digestive, tulburări neuropsihice (somnolenţă, depresiune, parestezii, nevralgii,) reacţii alergice (erupţii cutanate), tendinţă la litiază renală.

Cu diclorfenamida (daranid), riscul de acidoză este mai mic, deoarece şi eliminările de cloruri sînt însemnate. La doza de 200—300 mg/zi, efectele secundare sînt la fel de importante ca şi la diamox.

Cu metazolamida (nepatazen), efectele secundare constau în astenie, obnubilare. În general este mai bine tolerat decît diamoxul şi nu se produce fenomenul de „autolimitare" a acţiunii sale în doză zilnică de 125 mg (Campbell, 1961).

Indiferent de preparat, pentru evitarea hipokaliemiei, se recomandă administrarea simultană de KCl.

Tratamentul de durată cu acetazolamida şi substanţele înrudite nu se va aplica în cazurile cu insuficienţă renală, boală Addison, hepatită cronică şi ciroză, diabet zaharat, hipokaliemie, osteoporoză, litiază renală (vezi incidente, accidente şi complicaţii).

Scanned with OKEN Scanner

INCIDENTE, ACCIDENTE ŞI CONTRAINDICAŢII ALE MEDICAŢIEI DIURETICE

Înainte de a discuta în amănunte incidentele, accidentele şi contraindicaţiile medicaţiei diuretice sînt necesare două observaţii preliminare. Pe de o parte, pătrunderea în „asalt" a diureticelor moderne în tratamentul a extrem de variate sindroame cu retenţie hidroelectrolitică, din diverse domenii ale patologiei, incumbă dificultăţi mari în cunoaşterea exactă a tuturor accidentelor posibile şi a contraindicaţiilor acestei terapii; pe de altă parte, limitarea utilizării organomercurialelor implică revizuirea datelor cu privire la frecvenţa acciedentelor secundare medicaţiei diuretice în general, deoarece pînă în trecutul relativ apropiat, aceste accidente marcau o incidenţă ridicată. Iată de ce considerăm că cunoştinţele care sînt legate de incidentele, accidentele şi contraindicaţiile medicaţiei sînt încă în plină remaniere şi trebuie privite ca avînd un caracter provizoriu şi schematic.

Este de la sine înţeles că introducerea oricărei terapii noi generează pericolul exagerării efectelor secundare nocive. Acest fapt îşi are corespondentul practic într-o atitudine de expectativă, de ezitare şi, uneori, chiar teamă în faţa utilizării unora din diureticele mai de curînd introduse şi a folosirii dozelor optime, chiar în cazurile unde indicaţiile sînt clare. Trebuie subliniat că datele din literatură arată că în peste 80% din cazuri, administrarea diureticelor nu determină nici un accident. Apariţia de preparate diuretice noi, mai eficiente şi mai puţin nocive, se desfăşoară într-un ritm impresionant, denotînd un

Scanned with OKEN Scanner

progres incontestabil; cu toate acestea trebuie subliniat în acelaşi timp că sîntem încă departe de existenţa unui diuretic care să fie lipsit de orice efecte secundare sau de orice grad de toxicitate .Experienţa clinică ne-a evidenţiat uneori aspecte periculoase, consecutive acţiunii secundare a diureticelor, precum şi accidente postterapeutice. Evitarea şi combaterea acestor accidente presupune, în mod obligatoriu, o cunoaştere temeinică a lor, ca şi a tuturor factorilor care le favorizează apariţia. Se impune o utilizare raţională a medicaţiei, în sensul de a asigura organismului timpul necesar pentru a normaliza tulburările electrolitice — de regulă discrete — care apar după fiecare administrare de diuretic.

În declanşarea incidentelor şi accidentelor medicaţiei diuretice trebuie incriminaţi următorii factori :

1. Natura diureticului utilizat, care cuprinde : a) toxicitatea şi b) modul de acţiune farmacologică propriu fiecărui preparat.

2. Caracterele particulare ale fiecărui caz tratat şi anume : a) patogeneza sindromului de retenţie hidrosalină; b) forma clinică; c) stadiul bolii (de exemplu, insuficienţa cardiacă gravă, ciroza hepatică avansată, hipertensiunea malignă etc.); d) existenţa unor complicaţii (de exemplu, insuficienţă renală, infecţii, tulburări metabolice, dezechilibre electrolitice etc.).

3. Reactivitatea individuală (în funcţie de diuretic, preparat, doză etc.).

4. Conduita terapeutică — prelungirea administrării medicamentului şi astfel exagerarea unui răspuns diuretic (în special natriuretic).

5. Neaplicarea măsurilor terapeutice adjuvante (de exemplu tratamentul dietetic, corectarea tulburărilor electrolitice etc.).

6. Neglijarea controlului clinic şi biologic periodic.

CLASIFICAREA INCIDENTELOR ŞI ACCIDENTELOR MEDICAŢIEI DIURETICE

Schematic, această clasificare poate fi prezentată astfel :

I. Incidente şi accidente produse de toxicitatea proprie a diureticului.

Scanned with OKEN Scanner

II. Incidente şi accidente, rezultînd din acţiunea farmacologică a diureticului.

III. Incidente şi accidente alergice.

I. ACCIDENTE LEGATE DE TOXICITATEA PROPRIE A DIURETICULUI

Diureticele mercuriale injectabile. În dozele uzuale, fenomenele de intoxicaţie sînt excepţionale. Se ştie că 70—85% din medicament este eliminat în decurs de 24 de ore dacă diureza depăşeşte 2 000 ml (Keith şi colab., 1926).

Este bine cunoscută apariţia de stomatite, gingivite, colite (uneori hemoragice) şi chiar a unui sindrom nefrotic. În cazurile de supradozaj poate determina o tubulonefroză mercurială, deoarece eliminarea în mare cantitate a mercurului, pe cale renală, poate să producă leziuni tubulare.

Utilizarea mercurialelor în insuficienţa cardiacă necesită un diagnostic diferenţial corect între o nefropatie şi rinichiul cardiac. În cazul din urmă, urinile sînt închise la culoare, au densitate mare, iar albuminuria este o consecinţă a stazei circulatorii; de altfel, ea dispare în urma administrării de tonice cardiace şi chiar de diuretice mercuriale. De asemenea, în peste 50% din cazurile de insuficienţă cardiacă (Himbert, 1961), ureea sanguină poate depăşi 50 mg%, ca urmare a tulburărilor hemodinamice. Ca atare, o creştere discretă a ureei sanguine sau o albuminurie moderată nu contraindică de la bun început utilizarea organomercurialelor. În asemenea circumstanţe, determinarea densităţii urinare are o însemnătate practică deosebită, deoarece o cifră care depăşeşte 1 015 face improbabilă o leziune renală şi permite terapia cu organomercuriale (Scherf, 1951; Friedberg, 1959; P. Teodorescu, 1961). Fireşte că analizele de urină nu se vor face în plină diureză medicamentoasă, deoarece rezultatele ar putea fi viciate.

În al doilea rînd se poate folosi proba terapeutică; dacă, după prima injecţie mercurială, se constată totuşi o creştere a ureei sau albuminuriei se va întrerupe medicaţia.

Numeroşi autori au publicat cazuri de nefropatie survenită după administrarea diureticelor mercuriale (Chas-

Scanned with OKEN Scanner

sagne 1958; Gavrilescu și colab., 1958). Freman și colab. (1962) publică recent 5 cazuri de necroză tubulorenală, apărută după utilizarea diureticelor organomercuriale.

Cu preparatele mercuriale utilizabile pe cale orală, accidentele sînt mai mici (în special este mai redusă nefrotoxicitatea). Eficacitatea acestor preparate este însă mai redusă decît aceea a mercurialelor injectabile, neputîndu-le înlocui (Friedberg, 1960).

Pentru a evita acțiunea toxică renală a diureticelor mercuriale se va respecta cu strictețe posologia indicată, se va evita prescrierea lor în caz că există leziuni renale cronice, hipertensiune malignă și, în general, în orice situație în care examenul sumar al urinii prezintă un aspect patologic: densitate scăzută, albuminurie, cilindrurie, hematurie (C. C. Dimitriu și colab., 1963).

Diazine. Izocitozinele. Aminometradina (mictina) și aminoizometradina (rolicton) au acțiune toxică, în special asupra tubului digestiv. Administrarea lor în doze mai mari de 1 600 mg/zi pentru rolicton și de 1 200 mg/zi pentru mictină produce tulburări gastrointestinale uneori importante.

Acetazolamida (diamox, ederen). Inhibitorii anhidrazei carbonice sînt bine tolerați în doză de 5—10 mg/kilocorp. Supradozarea lor poate determina însă tulburări nervoase: somnolență, amețeli, parestezii (în special la față), senzație ebrioasă. Aceste efecte secundare rezultă din acțiunea acetazolamidei asupra anhidrazei carbonice din țesutul cerebral. Pot, de asemenea, declanșa tulburări digestive, ca: anorexie, greață, diaree (Friedberg, și colab., 1953; Belsky, 1953). Reducerea dozelor de regulă face să dispară aceste incidente (Falbriard, 1954).

Benzotiadiazinele (diuril, esidrex, nefrix). Dau foarte rar accidente toxice. Se citează iritații gastrointestinale (Warshaw, 1959).

P. Teodorescu și colab., (1961), studiind pe 200 de bolnavi internați în Clinica Spitalului „Bernath Andrei", efectele tratamentului cu nefrix au putut constata totala lipsă de toxicitate a preparatului.

Spirolactonele. Sînt practic lipsite de toxicitate. În doze foarte mari însă (2 g/zi), doze care depășesc cu mult doza uzuală folosită în clinică, pot surveni fenomene nervoase (somnolență și ataxie).

Scanned with OKEN Scanner

II. ACCIDENTE REZULTÎND DIN ACȚIUNEA FARMACOLOGICĂ A DIURETICELOR

Acestea constau în tulburări electrolitice, metabolice și hormonale.

Toate diureticele cu acțiune puternică, în special salureticele, pot determina tulburări electrolitice. Cunoașterea, evitarea și corectarea lor împiedică instalarea stărilor de așa-zisă „rezistență" la diuretice — una din cauzele importante ale insucceselor cu această medicație — și previne complicații electrolitice uneori grave.

În apariția tulburărilor electrolitice intervin în afară de acțiunea farmacologică a diferitelor diuretice și aspectele clinice particulare ale bolnavului tratat (forma clinică, stadiul, complicații), precum și unele exagerări (terapeutice intempestive).

După proprietățile farmacologice ale diureticelor, Jahrmärker (1959) distinge două tipuri de diuretice, în funcție de acțiunea lor asupra metabolismului electrolitic : tipul 1 mercurial (în care se poate încadra și hidroclorotiazida, după Richterich, Spring și Thönen, 1959), avînd tendința de a produce alcaloză hipocloremică și declanșînd o eliminare crescută de sodiu și clor ; tipul 2, al inhibitorilor anhidrazei carbonice (diureticele acidifiante), declanșînd o eliminare crescută de bicarbonat și de potasiu. Clorotiazida se încadrează atît în tipul 1 (Loomis și colab., 1958), cît și în tipul 2 (Bayliss și colab., 1958 ; Sherlock și colab., 1958 ; Schwarting, 1959). Nici unul din preparatele mai noi nu este total lipsit de efecte secundare electrolitice sau metabolice.

În funcție de aspectul clinic al bolii, în cazurile mai puțin avansate, tulburările electrolitice apar la mai puțin de 1% din bolnavii tratați (Rubin, Thompson, Braveman și colab., 1960), în timp ce în stadiile avansate de boală și în prezența unor complicații (infecții, revărsate în seroase etc.), incidența tulburărilor electrolitice este de 12—35% din cazuri. Frecvența tulburărilor electrolitice față de alte efecte secundare este relativ mare, datorită faptului că din ce în ce mai mulți bolnavi cu edeme ating un stadiu avansat de evoluție, grație progreselor terapiei generale. Se știe, pe de altă parte, că aceste tulburări apar mai frecvent în afecțiunile în care capitalul în electroliți este inițial perturbat (ciroză hepatică, insuficiență cardiacă globală etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Un tratament intempestiv cu diuretice poate sta la baza apariţiei tulburărilor electrolitice. Astfel, continuarea medicaţiei diuretice, în absenţa unui răspuns natriuretic, prezenţa unei natriurii foarte scăzute înainte de tratament, prelungirea acţiunii diureticului după dispariţia edemelor şi, în general, nerespectarea conduitei terapeutice pentru fiecare diuretic în parte pot precipita apariţia accidentelor.

În ordinea frecvenţei şi importanţei lor, tulburările electrolitice constau în :

1. hipokaliemie;
2. hipocloremie cu alcaloză;
3. hiponatremie, hipotonie plasmatică;
4. hipercloremie cu acidoză.

1. **Hipokaliemie.** Este o tulburare cu un mecanism patogenic variat şi este cea mai frecventă dintre tulburările electrolitice. Apariţia hipokaliemiei depinde în mare măsură de natura diureticului şi de particularitatea clinică a fiecărui caz supus la tratament.

În funcţie de diuretic, tulburarea apare în urma utilizării inhibitorilor anhidrazei carbonice, a clorotiazidei, schimbătorilor de ioni, a corticoizilor şi prin supradozare de glicozizi. După hidroclorotiazidă şi trifluormetiltiazidă, care produc o inhibiţie mult mai slabă a anhidrazei carbonice în comparaţie cu clorotiazida (Bayer, 1958), pierderile de potasiu sînt în general mai mici (Richterich şi colab., 1959); totuşi, Sacknier (1959), Wallack şi colab. (1959), Fleming (1959), Zilva, Baylis şi colab. (1958) remarcă pierderi mari de potasiu şi prin tratamentul cu hidroclorotiazidă. Harvey şi colab. (1959) constată hipokaliemie la bolnavii cu diureză rapidă şi profuză, în urma tratamentului cu hidroclorotiazidă. Apariţia unei hipokaliemii este corelată şi cu doza administrată; cu cît aceasta este mai mare şi efectul natriuretic este mai mic, cu atît sînt mai mari pierderile de potasiu. Farmacologic, la animale, dozele mari de hidroclorotiazidă declanşează constant pierderi mai mari de potasiu decît de sodiu. De aceea, Gaunt (1959) recomandă menţinerea dozelor la nivelul cel mai redus, care permite să se obţină o acţiune natriuretică optimă. După administrarea unor doze mici de clorotiazidă sau hidroclorotiazidă (10—20 mg), în hipertensiunea arterială, Losse (1959) nu a observat

Scanned with OKEN Scanner

apariția accidentelor nici după un tratament foarte îndelungat (mai multe luni). Hollander (1959), Sherlock (1959) și alții nu admit însă punctul de vedere, după care frecvența apariției hipokaliemiei este în funcție de doza de diuretic administrată. La bolnavii cu ciroză hepatică, după acești autori, accidentele cerebrale consecutive scăderii K seric pot surveni, indiferent de doza prescrisă.

Hipokaliemia depinde și de particularitățile fiecărui caz tratat. Astfel, această tulburare electrolitică este mai frecventă în :

— *afecțiunile unde există un capital în potasiu redus* (cirotici și diabetici) ;

— *stadii avansate ale insuficienței cardiace, cirozei hepatice*, unde există o eliminare redusă de NaCl în urină, consecutivă creșterii aldosteronului (Martini, 1959) ; cu cît secreția de aldosteron este mai mare, cu atît pierderile de potasiu prin urină vor fi mai mari, mai ales în urma administrării salureticelor ;

— *cazurile care pierd potasiu prin* : digitalizare excesivă, utilizarea de corticoizi sau antibiotice, vărsături, diarei cronice. La bolnavii cu Cushing și hiperkaliurie înainte de administrarea de saluretice, acest tratament poate genera uneori hipokaliemii severe. Pentru acest motiv, în boala Cushing nu se vor utiliza saluretice decît cel mult pentru o foarte scurtă perioadă ;

— *cazurile cu aport alimentar deficitar.*

În insuficiența cardiacă cronică gravă și în insuficiențele hepatice avansate, în afara deficitului extracelular al potasiului (care poate fi stabilit prin evaluarea sa biologică în ser, urină și electrocardiografic) există și o sărăcire intracelulară de potasiu, printr-o tulburare a metabolismului celular. Kaliemia poate arăta în asemenea situații valori normale. În asemenea cazuri, tratamentul prin substituire este evident dificil, deoarece restabilirea conținutului normal în K al organismului depinde de corectarea metabolismului celular (Cort și colab., 1954). Dificultatea în ceea ce privește carența intracelulară a potasiului rezidă și în faptul că nu se poate stabili printr-un test acest deficit (Kühns și colab., 1956).

Semnele clinice de hipokaliemie apar relativ rar. Ele constau în : astenie, tulburări digestive (în special constipație), slăbiciune musculară, paralizie flască, somnolență, confuzie, uneori comă. Tulburările electrocardiografice

Scanned with OKEN Scanner

apar în cazurile cu hipokaliemie accentuată (sub 3 mEq/l) şi se traduc prin următoarele modificări : unda P de amplitudine mare, intervalul PQ scurtat, ST subdenivelat, T aplatisat sau negativ, apariţia undei U cu QT alungit.

La cardiaci, prezenţa hipokaliemiei are o semnificaţie deosebită, prin aceea că scade toleranţa la digitală (Lown şi Levine, 1954). Ori de cîte ori apar semne de toxicitate glicozidică trebuie totdeauna căutată carenţa în potasiu. De asemenea, ceea ce se numea altădată „redigitalizare" şi se explica prin eliminarea edemelor este privită astăzi ca o creşterea a sensibilităţii miocardului la digitală din pricina unei carenţe de potasiu produsă de diuretice puternice. Nu este nicidecum vorba de o mobilizare a digitalei din lichidul de edem, cum afirmau altădată Miller şi colab. (1931), Schnitker şi colab. (1937) şi alţii.

Prevenirea şi corectarea hipokaliemiei. Tratamentul cu saluretice sau cu alte diuretice nu se va prelungi după dispariţia edemelor. Nu se va persevera cu un anumit diuretic, în cazul cînd nu se obţin rezultate după 5—7 zile de tratament. În prezenţa unei natriurii foarte scăzute (3 mEq/l), pierderile de K urinar sînt mari, ceea ce presupune o creştere a secreţiei de aldosteron. În acest caz se va administra, concomitent cu saluretice, spirolactonă (sau alte antialdosteronice), care favorizează retenţia de potasiu.

Înlocuirea pierderilor urinare de potasiu se va obţine printr-un regim bogat de fructe uscate şi legume. Metoda este adesea ineficace din cauza anorexiei, greţurilor şi vărsăturilor. De aceea, în majoritatea cazurilor se recurge la administrarea de clorură de potasiu 2—3 g/zi peroral. În ciroză Sherlock recomandă doze mult mai mari pînă la 250 mEq (10g/24 de ore).

În general, cantitatea de K care trebuie administrată suplimentar, cît şi calea de administrare a potasiului (perorală, intravenoasă) depind de gradul depleţiei de potasiu şi de consecinţele ei clinice.

2. **Hipocloremie cu alcaloză.** În caz de tratament intensiv şi repetat cu diuretice mercuriale, uneori şi cu hidroclorotiazidă, poate să apară, o hipocloremie, care antrenează o creştere compensatoare a rezervei alcaline, cu mărirea concentraţiei bicarbonaţilor şi a pH-ului sîngelui.

Scanned with OKEN Scanner

Clinic, alcaloza provoacă polipnee superficială, crampe sau crize de tetanie (contracturi carpopedale, tremurături musculare), eliminări de urini acide. Natremia este normală, dar kaliemia scăzută. O metodă simplă de diagnostic a sindromului hipocloremic constă în determinarea în serie a pH-ului urinar pe urini proaspăt eliminate; pH-ul acid traduce eliminări de ioni de hidrogen și rețineri de ioni amoniu (C. C. Dimitriu și Beroniade, 1963). În același scop se face controlul rezervei alcaline și al clorului plasmatic.

Corectarea alcalozei metabolice din cursul tratamentului cu mercuriale se obține prin administrarea de acidifiante. Conduita terapeutică va consta din administrarea medicamentului, în mod intermitent, permițînd astfel organismului să refacă echilibrul electrolitic în intervalele libere. După împrejurări, se vor întrerupe temporar diureticele cloruretice (în primul rînd mercurialele, care duc la pierderea unei cantități mai mari de clor decît de sodiu). Se va corecta anorexia, se vor combate vărsăturile, care agravează hipocloremia.

3. **Hiponatremie, hipotonie plasmatică.** Sindromul este rar și survine după un tratament intensiv cu diuretice mercuriale sau sulfamidice, prelungit adesea, după dispariția edemelor. Tulburarea apare cînd sodiul scade în compartimentul extracelular sub 132—130 mEq/l (Danovski și colab., 1955; Friedberg, 1959). Din proprie experiență nu putem afirma că există o natremie „critică", dincolo de care apar simptomele. Astfel, am putut constata la doi cardiaci și la un hipertensiv, tratați cu nefrix (25—50 mg/zi), valori scăzute ale natremiei (în jur de 127 mEq/l), fără ca să apară simptome legate de această tulburare electrolitică. Talso, Spafford, Ferrenzi și colab. (1956) comunică însă cazuri de insuficiență cardiacă ireductibilă și de ciroză hepatică care prezentau un sindrom clinic de hiponatremie, în care sodiul și apa au avut valori ridicate.

Lipsa de paralelism dintre ionogramă și aspectul clinic nu trebuie să surprindă pentru că însăși denumirea de hiponatremie, dată sindromului, este convențională. Această denumire nu exprimă pe deplin tulburarea electrolitică care cuprinde în realitate și modificările intracelulare ale electroliților și anomaliilor de gradienți intra-extracelulari, tulburări mult mai complexe decît le poate

Scanned with OKEN Scanner

indica constatarea de laborator a scăderii sodiului. În cazuri rare, o salureză importantă poate declanşa chiar un sindrom de hipotonie globală a lichidului extracelular, cu hiponatremie, hipokaliemie şi hipocloremie.

Clinic, se distinge *o hiponatremie prin pierdere sau depleţie de sodiu şi o hiponatremie prin diluţie sau intoxicaţie cu apă*. În unele cazuri este posibilă şi asocierea ambelor mecanisme, în care caz însă pierderea de sodiu (prin diureză exagerată, prin puncţii evacuatoare în ciroză, insuficienţă cardiacă cu anasarcă etc.) este elementul declanşator (Martini şi colab., 1959).

Hiponatremia prin depleţie sodică. Cauzele constau în: diureză bruscă puternică, provocată de saluretice, uneori şi prin spirolactonă sau spoliere de sodiu prin evacuări de lichide din seroase, regim desodat sever şi prelungit, stare de denutriţie etc.

Pierderea excesivă de sodiu şi de clor, fără eliminare hidrică corespunzătoare, antrenează o hiponatremie şi o hipocloremie. Apa din compartimentul extracelular are tendinţa de a trece în celulă şi se constată asocierea unui sindrom de deshidratare extracelulară, cu un sindrom de hiperhidratare celulară. Deshidratarea extracelulară va determina: hipotensiune arterială, scăderea debitului cardiac, semnul plicii cutanate, creşterea hematocritului, azotemie (prin scăderea filtratului glomerular), lipsa sau scăderea accentuată a clorurii de sodiu în urină, punctul Δ-crioscopic, ca şi rezistivitatea scăzute. La simptomele de mai sus se adaugă: greţuri, vărsături, tulburări ale cunoştinţei, putînd merge pînă la comă legate de hiperhidratarea celulară. Simptomele depleţiei de sodiu traduc semne de insuficienţă circulatorie periferică şi tratamentul lor implică urgenţă, ca în orice colaps vascular provocat de oricare altă cauză.

Hiponatremia prin diluţie (intoxicaţia cu apă) se întîlneşte în insuficienţa cardiacă gravă, la cirotici etc.

Sindromul poate fi realizat şi prin adiuretină (Weston Hanneson şi colab., 1956). Perfuziile şi aportul mare de lichide (3—4 l/zi) — aşa cum se făcea de pildă prin metoda Schemm pot avea un rol declanşator (Newman şi colab., Fabre, 1962). Dacă diureza este de numai 500—600 ml/zi, intoxicaţia cu apă nu poate fi evitată în asemenea situaţii.

Scanned with OKEN Scanner

Pierderile periferice de sodiu pot lipsi în cursul apariției unei hiponatremii prin diluție (Stock, Mudge și colab., 1951; Elkinton, 1956; Camara și colab., 1959; Rubin și colab., 1960). Un tratament natriuretic îndelungat, efectuat în prealabil, poate favoriza apariția acestui sindrom, fără a constitui însă cauza principală. Jahrmärker (1959), v. Bubnoff și colab. (1959) insistă asupra tulburărilor metabolismului celular, la cardiaci și cirotici, în stare gravă. În aceste cazuri, poate sub acțiunea corticoizilor, repartiția intra-extracelulară a sodiului înclină în favoarea sodiului intracelular, producîndu-se o aplatizare a gradientului sodic intra-extracelular.

Clinic, ambele forme ale hiponatremiei se traduc prin astenie, apatie pînă la comă, crampe musculare, dureri abdominale, uneori ileus paralitic, sete și mai devreme sau mai tîrziu oligurie cu azotemie. Reubi insistă asupra vărsăturilor caracteristice pentru hiponatremia prin depleție sodică. În forma prin diluție, evoluția este trenantă, spre deosebire de hiponatremia prin depleție, care produce o stare de insuficiență circulatorie acută.

Terapeutica sindromului hiponatremic. În hiponatremia prin depleție de sodiu se impune întreruperea imediată a diureticelor și reechilibrarea bolnavului. În formele grave, cu tendință la colaps, se va face o perfuzie intravenoasă de clorură de sodiu 5% pînă la creșterea natremiei cu 5—10 mEq/l (Chiche, Morin și colab., 1957). În insuficiența cardiacă, mecanismul apariției hiponatremiei, fiind adesea combinat, este preferabil să se prescrie sare *per os*.

În hiponatremia prin diluție, în primul rînd are importanță tratarea cauzei (Danovski, Fergus și colab., 1955, Friedberg, 1959 și alții). Adesea, o dată cu ameliorarea bolii, retrocedează și sindromul hiponatremic, fără să mai fie necesar un alt tratament special (Weston și colab., 1952). Sarea este contraindicată (exceptînd coma). La cardiaci în stare comatoasă, după perfuzii cu sodiu, Jahrmärker (1959) constată o ameliorare a senzoriului și a circulației, natremia crește puțin și tranzitoriu, dar edemele și decompensarea se accentuează. Reubi, formulînd un punct de vedere personal, nu contraindică sarea în hiponatremia prin diluție (punct de

Scanned with OKEN Scanner

vedere de altfel criticat de către Friedberg). În ceea ce privește aportul de apă, restricția de lichide nu este indicată (Orloff și colab., 1959). În general se permite un aport de apă de 1 000 ml/zi.

Diureticele apoase (alcool) rămîn fără efect. Cu ACTH sau cortizon s-au obținut uneori ameliorări în cazuri rezistente (Camara și colab., 1955; Heidorn și colab., 1955).

4. **Hipercloremie cu acidoză.** Apare cînd excreția de sodiu este superioară celei de clor; este consecința acțiunii diuretice a inhibitorilor anhidrazei carbonice, administrate unor bolnavi care sînt în general în iminență de acidoză gazoasă. Sindromul a fost semnalat, de asemenea, în urma unui tratament excesiv cu substanțe acidifiante și în urma tratamentului cu rășine schimbătoare de ioni, tratament aproape complet abandonat în momentul de față. Hipercloremia cu acidoză poate fi favorizată de existența unei insuficiențe renale în care rinichiul, fiind incapabil să sintetizeze amoniul, elimină anioni cu ajutorul sodiului. Hipercloremia compensată cu acidoză se traduce clinic printr-o respirație amplă și profundă, tip Küssmaul.

Tulburările metabolice și hormonale sînt:

1. Hiperaldosteronismul.
2. Hiperuricemia.
3. Retenția azotată.
4. Tulburările în metabolismul glucidic.
5. Tulburările în metabolismul lipidic.

1. *Hiperaldosteronismul.* La cardiacii cu edeme, diureticele provoacă o eliminare mare de sodiu și apă, ceea ce determină o scădere a secreției de aldosteron, condițiile hemodinamice ameliorîndu-se. În urma unui tratament prelungit cu saluretice și la bolnavii supuși unui regim strict și prelungit fără sare poate să apară o stare de hiperfuncție corticosuprarenală cu hiperaldosteronism cronic — consecință a tendinței de reechilibrare homeostatică. Totul se petrece ca și cum diureza s-ar face pe seama lichidului circulant din compartimentul intravascular, fără ca lichidul de edem să fie mobilizat (Mach și colab., 1961). Hiperaldosteronismul constituie în aceste cazuri un obstacol în mobilizarea edemelor. Alți factori ca: efortul fizic, ortostatismul, punctiile și evacuările mari de lichide (la cardiaci și cirotici) pot mări secreția de

Scanned with OKEN Scanner

aldosteron. Este iluzoriu să se încerce ruperea cercului vicios prin creşterea dozei de diuretice. În asemenea situaţii, se impune asocierea salureticelor cu spirolactone sau adrenostatice. La unii bolnavi, prednisonul poate acţiona şi el asupra secreţiei de aldosteron, diminuînd-o.

2. *Hiperuricemia şi crizele de gută.* Monroe şi Ground au studiat primii, în 1959, uricemia la bolnavii hipertensivi şi cardiaci, în condiţiile unui tratament îndelungat cu clorotiazidă. Jaquen (1961) semnalează într-o serie de cazuri, tratate cu hidroclorotiazidă, o hiperuricemie constantă, care se instalează rapid (chiar în ziua administrării, ajungînd a doua zi pînă la 75 mg/litru), dar are un caracter tranzitoriu şi dispare o dată cu oprirea tratamentului. Trebuie remarcat faptul că hiperuricemia, observată în urma diureticelor sulfamidice, nu se însoţeşte de o creştere a eliminării de acid uric în urină, unde se poate înregistra chiar o scădere netă a excreţiei lui.

În unele circumstanţe, salidiureticele sînt susceptibile de a provoca accese acute la gutoşi confirmaţi, să precipite o gută latentă sau să determine instalarea unei gute la bolnavii care nu au suferit pînă atunci de această boală. Oren şi colab. (1958) sînt primii care au publicat astfel de cazuri, în urma administrării de clorotiazidă. Siegel şi colab. (1959) urmăresc efectul clorotiazidei asupra uricemiei în disgravidii, ca şi la femeile cu sarcini normale, constatînd o hiperuricemie atît la primele, cît şi la cele din urmă. Numeroase alte cazuri au fost publicate (Kabish, 1959; Magid şi colab., 1959; Freeman şi colab., 1960; Jaquen, 1961 etc.).

Personal am putut observa la un hipertensiv de 57 de ani, tratat timp de 6 luni cu hidroclorotiazidă, apariţia unor dureri progresive în halucele stîng. Uricemia a fost de 68 mg/l. La 10 zile după suprimarea tratamentului, durerile au dispărut. Reluarea medicaţiei diuretice cu hidroclorotiazidă a declanşat după 6 zile o nouă criză de gută, uricemia ajungînd la 103 mg/l. Fenomenele au cedat şi a doua oară la suspendarea diureticului.

După cîte ştim, nu au fost publicate cazuri de crize gutoase apărute în urma administrării altor diuretice, ci numai după benzotiadiazide (mai ales clorotiazidă şi hidroclorotiazidă, cel mai mult folosite).

Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul acestei hiperuricemii se explică printr-o tulburare de excreție la nivelul tubului renal. Se știe că eliminarea clorotiazidei și a hidroclorotiazidei se face prin secreție tubulară, așa cum se întîmplă cu majoritatea substanțelor străine introduse în organism și care au un *clearance* foarte mare. Pe de altă parte, clorotiazida inhibă excreția acidului paraaminohipuric, de asemenea secretat de tubul renal. Gutman și colab. (1959) au demonstrat secreția activă a acidului uric, prin tubii renali. După acest autor este posibil ca clorotiazida și ceilalți derivați benzotiadiazinici să inhibeze secreția acidului uric, la fel cum acționează asupra eliminării de acid paraaminohipuric. Mecanismul intim ar fi deci un proces de competiție la nivelul tubilor renali. Ipoteza este seducătoare, dar încă nedovedită (Jaquen, 1961).

Deși hiperuricemia apare constant în cursul tratamentului, proporția bolnavilor care au crize dureroase articulare este foarte mică. Trebuie adăugat însă că mulți bolnavi se plîng de dureri difuze în extremități — diferite de crampele musculare secundare hipokaliemiei — fără o creștere evidentă a acidului uric în sînge. De Sèze și colab. (1959) atrag atenția că este hazardat de a se diagnostica în aceste cazuri o gută, deoarece lipsește hiperuricemia.

Dat fiind frecvența redusă a stărilor gutoase acute, secundare utilizării diureticelor sulfamidice, această tulburare metabolică nu poate fi un motiv de a nu se folosi aceste medicamente atît de active și de utile. Într-o oarecare măsură, inconvenientele majore pot fi evitate, neprescriindu-se saluretice la gutoșii confirmați.

Este prudent ca utilizarea acestor produse la bolnavii cu antecedente familiale gutoase să fie făcută sub supraveghere atentă, evitîndu-se totodată, tratamente prelungite, deoarece, în majoritatea cazurilor, guta s-a revelat după luni de tratament. O dată ce au apărut primele manifestări, al doilea puseu survine după un tratament mult mai scurt. În cazuri de gută latentă, unde indicația salureticelor este totuși majoră, se va putea administra simultan probenecid sau acid acetilosalicilic (cu caracter preventiv).

În unele cazuri, în care există crize dureroase monoarticulare, a căror etiologie nu poate fi afirmată, administrarea salureticelor poate servi ca test de diagnostic.

Scanned with OKEN Scanner

3. *Retenția azotată.* În cursul tratamentului prelungit cu saluretice, spirolactone și cu triamteren pot surveni creșteri moderate ale ureei sanguine (0,50—1g‰), chiar în cazuri cu funcție renală integră.

Retenția azotată nu trebuie pusă pe seama toxicității medicației diuretice, așa cum au sugerat Pequingnot și Caroli pentru clorotiazidă. Ea apare datorită consecințelor metabolice (pierderii de sare de potasiu) și mai ales ale tulburărilor hemodinamice care rezultă în urma utilizării lor. Astfel, creșterile moderate ale ureei sînt favorizate de reducerea filtratului glomerular, a fluxului plasmatic și de creșterea reabsorbției ureei, fapte observate după utilizarea salureticelor (Bartorelli, 1960; Braun și colab., 1961; Laroche și colab., 1962; Villareal și colab., 1962). De asemenea s-a descris scăderea *clearance*-ului ureei după administrarea spirolactonelor (Crauston, 1962) și a triamterenului (Lebacq, 1962; Shaldon și colab., 1962; Baba și colab., 1962).

La bolnavii cu sindrom edematos, fără insuficiență renală, tulburarea este pur funcțională, cu caracter tranzitoriu și nu necesită întreruperea medicației diuretice.

În cazul existenței unei insuficiențe renale ușoare, scăderea filtratului glomerular și a fluxului plasmatic, survenită în urma medicației diuretice, poate accentua însă leziunea renală (Friedman și colab., 1960) sau o poate pune pentru prima dată în evidență (Laroche și colab., 1962).

După Reubi (1962), reducerea filtrării glomerulare nu are efecte negative, atîta vreme cît se menține la un nivel de peste 20 ml/min. Autorul este mai puțin categoric decît alții în ceea ce privește nocivitatea diureticelor în insuficiența renală. Totuși, scăderea *clearance*-ului la inulină sub 20 ml/min. o consideră ca o contraindicație formală pentru utilizarea diureticelor.

4. *Tulburări în metabolismul glucidic.* În literatură sînt publicate cazuri de tulburări în metabolismul hidraților de carbon survenite în urma aplicării unui tratament cu saluretice. Grabner și colab. (1958) semnalează apariția unei hiperglicemii, după mai multe zile de tratament cu clorotiazidă și care a dispărut o dată cu oprirea diureticului. Goldner și colab. (1960) publică un caz de diabet zaharat preexistent, agravat sub

Scanned with OKEN Scanner

tratamentul cu hidroclorotiazidă. În ceea ce ne privește am tratat cu esidrex (50 mg/zi, 4 zile pe săptămînă) o bolnavă de 52 de ani, obeză, hipertensivă și care a prezentat totodată tulburări moderate ale metabolismului hidraților de carbon (glicemia, 1,42—1,54 g‰, fără glicozurie).

După mai multe luni de tratament nu am observat nici o modificare a valorilor glicemiei și nu a apărut glicozuria.

Tulburarea metabolismului glucidic, consecutivă administrării salureticelor, impune controlul glicemiei înainte și în cursul tratamentului. În orice caz, dată fiind raritatea acestei tulburări nu se poate considera diabetul zaharat ca o contraindicație absolută în administrarea salureticelor.

Mecanismul prin care clorotiazida și derivații săi ar putea perturba metabolismul hidraților de carbon sau să agraveze evoluția unui diabet preexistent nu este încă precizat. După Greenberg și colab. (1962), aceasta ar putea fi datorită: a) efectului *alloxan-like* al acidului uric; b) dezechilibrului steroid și efectului lui asupra gluconeogenezei; c) creșterii concentrației acidului piruvic și capacității acestuia de a reduce utilizarea glucozei; d) corelației dintre creșterea concentrației amoniacului sanguin și reacțiile de transaminare.

5. *Tulburări în metabolismul lipidelor.* Strîns legat de tulburarea metabolismului glucidic trebuie semnalate modificările în metabolismul lipidic, care pot surveni după administrarea îndelungată a salureticelor. Astfel, Greenberg și colab. (1962) constată la un diabetic, după un tratament de o săptămînă cu clorotiazidă, apariția unui ser lactescent, cu creșterea marcată a lipidelor neutre și o agravare a evoluției diabetului. Deoarece hiperuricemia și hiperglicemia pot fi considerate ca factori favorizanți ai aterosclerozei, autorii au studiat o serie de diabetici sub tratamentul cu clorotiazidă, pentru a vedea influența acestuia asupra modificărilor lipidelor serului. Cercetările au arătat că toate fracțiunile lipidice din ser suferă o creștere moderată după tratamentul cu clorotiazidă. Cel mai mult cresc grăsimile neutre (trigliceridele), de altfel primele lipide care cresc în diabetul cu evoluție severă.

Unii diabetici, care din punctul de vedere al glicemiei par a nu prezenta modificări, pot totuși prezenta variații

Scanned with OKEN Scanner

ale lipemiei, mai ales ale lipidelor de tip neutru sau ale lipoproteinelor cu densitate joasă. De aceea, verificarea glicemiei nu reprezintă totdeauna cel mai bun parametru pentru aprecierea gradului în care diabetul este influențat de tratamentul cu diuretice sulfamidice.

3. ACCIDENTE ALERGICE

Diureticele mercuriale determină foarte rar reacții de sensibilizare, constînd în febră, eritem, purpură etc. În cazuri foarte rare, s-au observat reacții grave și uneori fatale. După administrarea intravenoasă de mercurial la bolnavi care mai primiseră anterior medicamentul (Wexler și colab., 1944; Bruins, 1948), Himbert (1961) citează un caz de moarte subită prin fibrilație ventriculară după o injecție intravenoasă.

Uneori, fenomenele alergice se instalează chiar în ziua injecției. Simptomele sînt foarte variate: grețuri, vărsături, erupții cutanate, febră, frisoane, amețeli, sudori, modificări de ritm cardiac, opresiune retrosternală, crize de astm bronșic (Meneely, 1949). Acestea trebuie considerate ca semne de alarmă. Incidentele mici tind să devină de o mare gravitate dacă se continuă tratamentul. Himbert (1961) recomandă ca în cazul apariției palpitațiilor sau frisoanelor să se suspende terapia. Uneori este suficientă schimbarea preparatului mercurial, pentru ca fenomenele să nu mai apară. Pentru a evita accidentele grave este prudent să se înceapă injecția cu diuretic mercurial cu o jumătate de ml.

După acetazolamidă (diamox) s-au semnalat cazuri rare de sensibilizare alergică: urticarie, leucopenie, rar semne de pancitopenie. Hoffmann și colab. (1960) publică un caz fatal de agranulocitoză după acetazolamidă la un cardiac. Leucopenie mai semnalează și Yogash și colab. (1959).

După clorotiazidă și derivații săi au fost, de asemenea, descrise fenomene de sensibilizare. Astfel, Plancherel (1959) constată apariția unui exantem la 2 din 82 de bolnavi tratați cu clorotiazidă; Fuchs și colab. (1959), prurit după flumethiazidă; Gesink și colab. (1960), sindrom purpuric cu trombocitopenie; Baccardi și colab. (1961), purpură trombocitopenică alergică după hidroclorotiazidă; Zuckermann și colab. (1958), un caz mortal de mielopatie cu agranulocitoză.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburările hematologice alergice par să nu fie foarte rare. Nordquist şi colab. (1959) au găsit 6 cazuri cu trombopenie pînă la 1 900/mm³, examinînd 400 de bolnavi trataţi cu clorotiazidă. Purpură nu a survenit însă decît într-un singur caz. Normalizarea plachetelor sanguine a avut loc după încetarea tratamentului. Mecanismul producerii acestor tulburări este încă neprecizat. Posibil ca trombocitopenia să fie provocată printr-un mecanism alergic, asemănător cu acela după chinidină sau sedormid (Gesink şi colab., 1960) sau să fie datorită unui stimul depresiv plachetar exercitat de diuretic.

Datele relatate impun un control al leucogramei şi un examen al trombocitelor, înainte şi în cursul tratamentului cu diuretice.

*

În afara reacţiilor descrise pînă acum, diureticele pot produce şi alte efecte secundare neplăcute.

Teofilina poate provoca cefalee şi favorizează apariţia convulsiilor prin excitaţia scoarţei cerebrale la epileptici, motiv pentru care este contraindicată la aceştia.

Diureticele mercuriale, prin intensitatea şi rapiditatea răspunsului diuretic, explică posibilitatea apariţiei unei retenţii acute de urină la bătrîni cu adenom de prostată (Tcherning, Friedberg, 1959 şi alţii). În urma diurezei mari, Marvel şi colab. (1951) semnalează, în cursul tratamentului insuficienţei cardiace, accidente tromboembolice pentru care preconizează administrarea preventivă de anticoagulante.

Inhibitorii anhidrazei carbonice (acetazolamida) pot produce uneori pielocistită prin infectarea urinilor alcaline bogate în bicarbonat. Mai rar, acetazolamida poate antrena o nefrocalcinoză, datorită unei importante excreţii de calciu. Mai rar survin colici prin litiază calcică (Davies, 1959 ; Cauwenberge şi colab., 1962 ; Merill, 1962).

După *benzotiadiazine* se observă tendinţa la tromboze vasculare, ca şi după diureticele mercuriale. Mach şi Veyrat (1961) atribuie apariţia trombozelor, în cursul acestei medicaţii, mobilizării substanţelor tromboplastinice şi scăderii tensiunii arteriale. După Démanet şi colab. (1962), accidentul se produce mai ales la hipertensivi şi vîrstnici, unde efectul hipotensiv şi hemoconcentraţia acţionează pe fondul alteraţiilor vasculare. După saluretice şi diure-

Scanned with OKEN Scanner

tice mercuriale, la bolnavi cu calcemia scăzută, s-a semnalat apariţia unor crize de tetanie (Marshall, 1947; Cauwenberge, 1962; Lefebvre, 1962).

PREVENIREA ACCIDENTELOR

Este posibilă dacă se ţine seama de anumite reguli în cursul medicaţiei diuretice. Evitarea accidentelor începe chiar cu interzicerea administrării diureticelor acolo unde nu sînt indicate. Ecuaţia oligurie = diuretic este o erezie terapeutică, aşa cum se exprimă Merill (1962).

Înainte de administrarea diureticului trebuie să ne asigurăm dacă căile excretoare sînt libere. Trebuie totdeauna corectate în prealabil tulburările hemodinamice şi umorale.

Prevenirea accidentelor este în funcţie de:

1. **Conduita tratamentului.** Tratamentul diuretic, mai ales prelungit, impune un control biologic:

a) cunoaşterea şi depistarea semnelor revelatoare ale unor dezordini biologice, ca: tulburări respiratorii, nervoase, digestive, existenţa semnelor de deshidratare, variaţii ale tensiunii arteriale, modificări ale ritmului cardiac etc.;

b) dozările repetate ale electroliţilor în sînge şi în urină, (Na, Cl, K), ale ureii, acidului uric, glicemiei, rezervei alcaline;

c) controlul eficacităţii tratamentului diuretic prin dozarea natriuriei în 24 de ore, a curbei ponderale etc.;

d) controlul hematologic;

e) evitarea prelungirii unui tratament care s-a dovedit ineficace şi sistarea lui după dispariţia edemelor.

2. **Aplicarea judicioasă a regimului alimentar.** Sub saluretice considerăm că nu este necesar un regim complet desodat. Diureza sodată este adesea suficient de ridicată pentru a permite un aport alimentar moderat de clorură de sodiu. Pe de altă parte, menţinerea unei excreţii sodate suficiente împiedică creşterea kaliuriei. În sfîrşit, o scădere a natremiei sub medicaţie diuretică eficientă şi la un regim desodat sever şi prelungit poate avea consecinţe severe (hiponatremie-hipotonie osmotică).

Iată de ce un aport moderat de clorură de sodiu este necesar pentru activitatea diureticului, împiedică efectele secundare şi înlătură anorexia. Ţinem însă să subliniem

Scanned with OKEN Scanner

că regimul hiposodat rămîne totuşi obligatoriu în stadiile avansate ale insuficienţei cardiace, cirozei hepatice etc.; de asemenea considerăm că un regim strict fără sare, pentru o perioadă scurtă, este necesar în tratamentul de atac al obezităţii pentru a se obţine, aşa cum se exprimă Keller, un efect psihologic, respectiv o pierdere maximă de greutate de la început şi într-un timp scurt.

3. **Adăugarea de potasiu** (2—3 g clorură de potasiu/zi) se face în general sistematic, în afară de cazurile tratate cu spirolactonă şi triamteren.

4. **Respectarea corectă a contraindicaţiilor.**

CONTRAINDICAŢIILE MEDICAŢIEI DIURETICE

Utilizarea diureticelor este limitată, pe de o parte, de efectele lor secundare, în special de dezechilibrul electrolitic; pe de altă parte, datorită toxicităţii şi tulburărilor metabolice şi umorale, proprii modului de acţiune a fiecărui diuretic.

Considerăm util, din punct de vedere clinic, de a împărţi contraindicaţiile în majore sau absolute şi relative. Acestea din urmă sînt secundare în general tratamentului cu un anumit tip de diuretic. Sub controlul biologic atent şi cu măsuri de corectare corespunzătoare, medicaţia diuretică poate fi instituită sau continuată.

CONTRAINDICAŢII ABSOLUTE

1. **Atingerea renală** este o contraindicaţie absolută, indiscutabilă în ceea ce priveşte organo-mercurialele, dată fiind nefrotoxicitatea lor. Pentru diureticele sulfamidice şi pentru antagoniştii aldosteronului, după discuţii contradictorii, astăzi, majoritatea autorilor consideră leziunea renală de asemenea drept contraindicaţie absolută. Numai Reubi o consideră ca o contraindicaţie relativă, renunţînd însă şi el la utilizarea tiazidelor, în caz de insuficienţă renală.

2. **Starea de precomă hepatică.** Am arătat frecvenţa accidentelor neuropsihice, cu comă hepatică iminentă, în urma utilizării inhibitorilor anhidrazei carbonice şi a salureticelor în ciroza hepatică. Ca mecanism se incriminează hiperamoniemia şi alcaloza, consecutive pierderilor de potasiu (Sherlock, 1959; Cattan şi colab.; Friedberg, 1959; Kuschinski, 1959; Magid şi colab., 1959 şi alţii).

Scanned with OKEN Scanner

3. **Intoleranță medicamentoasă.** Accidentele alergice, relativ rare, sînt posibile după toate diureticele. Apariția celor mai mici semne de sensibilizare la diureticele mercuriale (palpitații, frisoane, erupții etc.) trebuie considerată ca o contraindicație majoră și tratamentul trebuie suspendat imediat (Himbert, 1961). Pentru diureticele sulfamidice, reacțiile alergice par să constituie o contraindicație relativă.

CONTRAINDICAȚII RELATIVE

1. **Hipokaliemia, hipocloremia și hiponatremia,** înainte de începerea tratamentului.

În *sindromul Cushing*, dată fiind hiperkaliuria produsă de boală, administrarea de diuretice sulfamidice poate duce la hipokaliemii mari. Nu se vor utiliza saluretice decît pe timp scurt, atunci cînd situația o cere.

În hipokaliemiile postterapeutice (după corticoizi, antibiotice etc.) se va normaliza kaliemia cu KCl înainte de a administra diureticul. Dacă răspunsul nu este favorabil se va renunța la saluretic sau se va asocia cu spirolactonă, care împiedică pierderea de potasiu (Edmonds, 1960).

Hipocloremia, survenită după vărsături abundente, trebuie corectată înainte de administrarea diureticelor mercuriale și a hidroclorotiazidei.

Hiponatremia prin pierdere de sodiu (boala Addison, stări de șoc) este o contraindicație pentru diureticele mercuriale, sulfamidice și pentru spirolactonă. În unele cazuri, deperdiția de sodiu este provocată de acțiunea diureticelor active, după un tratament prelungit, combinat adesea cu un regim desodat și spolieri de sodiu prin evacurări de lichide.

O hiponatremie sub 130 mEq/l este o contraindicație pentru administrarea de spirolactonă. În general, tratamentul antagoniștilor aldosteronului trebuie suprimat înainte de a fi obținut totalitatea efectelor asupra sindromului de retenție hidrosalină (Labram, 1963).

2. **Hiperuricemia, guta.** Este o contraindicație relativă, care vizează numai un tratament prelungit cu saluretice (de exemplu, pentru hipertensiune arterială). În cazurile semnalate, accidentul s-a produs după luni de tra-

Scanned with OKEN Scanner

tament (Jaquen, 1961). Medicația diuretică va putea fi continuată, în funcție de starea bolnavului, adăugîndu-se la nevoie uricozurice.

3. **Hiperglicemia.** Salureticele pot excepțional să agraveze un diabet zaharat preexistent sau să facă manifest un diabet pînă atunci latent (Goldner și colab., 1960). Din acest motiv, diabeticii care trebuie să fie tratați cu medicamente tiazidice prezintă o contraindicație relativă. Controlul periodic al glicemiei se impune. Bolnavii aceștia sînt în general greu de controlat din punctul de vedere al evoluției diabetului.

4. **Litiaza renală** în antecedente (personale și eredocolaterale) reprezintă o contraindicație a medicației diuretice, în special pentru inhibitorii anhidrazei carbonice. Acestea pot antrena o nefrocalcinoză legată de o importantă excreție de calciu (Mervel, 1962) și mai rar colici renale prin litiază calcică (Davies, 1959; Cauwenberge, 1962).

5. **Tetania** poate fi agravată prin diureticele mercuriale și salureticele puternice. La bolnavii cu calcemie scăzută, aceste diuretice provoacă crize de tetanie (Marshall, 1947; Cauwenberge și colab., 1962).

6. **Tendința la tromboză** reclamă prudență în administrarea diureticelor mercuriale și a salureticelor. În ateroscleroză, o diureză și salureză bruscă și puternică, asociată cu hipotensiune și hemoconcentrație, pot favoriza apariția unei tromboze arteriale (cerebrale, coronariene) sau venoase (Marvel și colab., 1951; Lyons, 1952; Demanet și colab., 1962).

7. **Adenomul de prostată.** Impune prudență în instituirea unei medicații diuretice. Diurezele foarte mari pot provoca o retenție acută de urină (Cottet, 1956; Friedberg, 1959).

8. **Colite. Rectocolite.** Diureticele mercuriale, injectabile sau perorale, iritante ale colonului, sînt contraindicate în leziunile inflamatoare ale intestinului gros.

Față de numeroasele indicații ale medicației diuretice moderne, și de neînlocuit în unele afecțiuni, contraindicațiile sînt foarte puține la număr. Cu excepția insuficienței renale și hepatice grave, respectarea unor reguli și instituirea unor măsuri terapeutice adecvate poate reduce la maximum riscul utilizării lor în cazurile cu contraindicații relative.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

ADAMS D. A. — The pathophysology of the nephrotic syndrome, *A.M.A. Arch. intern.Med.*, 1960, vol. 106, nr. 1, p.117 — 142.

ALBEAUX FERNET, BELLOT M., CHABOT L., DERIBREUX J., GELINET M., ROMANI J. D. — L'année endocrinologique, Ed. Masson et Cie, Paris, 1961.

ALEXANDER C. S. şi GORDON G. B. — Chlorothiazide derivatives for diabetes insipidus, *A. M. A. Arch., intern. Med.*, 1961, vol. 108, nr. 2, p. 218.

ALEKSANDROW D., WYSNACKA W., GAJEWSKI J. — Studies on the mechanism of hypertensive action of chlorothiazide, *New Engl. J. Med.*, 1959, vol. 260, nr. 2, p. 51.

ALEKSANDROW D., WYSNASKA W., GAJEWSKI J. — Influence of chlorothiazide upon arterial responsiveness to norepinephrine in hypertensive subjects, *New Engl. J. Med.*, 1959, vol. 261, p. 1 052.

ANDERSON K. V., BRETTELL H. R., AIKAWA J. K. — C_{14} -labeled hydrochlorothiazide in human beings, *A. M. A. Arch. intern. Med.*, 1961, vol. 107, nr. 5, p. 168.

ANICHINI A., GARGAW N., BARTORELLI C. — Le triamtérène un inhibiteur supposé de l'aldosterone, *Presse méd.*, 1963, nr. 3, p. 123.

ARNOLD O. H. — Moderne Diuresetherapie, în *Almanach für die ärtzliche Fortbildung*, Ed. J. F. Lehmann, München, 1962.

ARSOV D., HRISOHO D., GUCEVA B. — Hygroton u lečenju edemskih stanja, *Med. Glasn*, 1962, nr. 2, p. 92.

ASSALI N. S. — Renal effects of chlorothiazide in normal and toxemic pregnancy, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1960, vol.1, nr. 1, p. 48 — 52.

AU W. Y. W., RAISZ L. G. — Studies on the renal concentrating mechanism, *J. clin. Invest.*, 1960, vol. 39, nr. 8, p. 1 302.

AUCLAIR M., AUCLAIR M. CL., THÉVENOT R. — Étude pharmacodynamique d'un nouveau diurétique sulfamidé : sel de potassium du trichlormethylhydrochlorothiazide, *Thérapie*, 1963, vol. 18, nr. 1, p. 131.

AUGUST J. T., NELSON D. H. şi THORN G. W. — Response of normal subjects to large amounts of aldosterone, *J. clin. Invest.*, 1958, nr. 37, p. 1 549.

BABA W. I., TUDHOPE G. R., WILSON G. M. — Triamterene, a new diuretic drug. I. Studies in normal man and in adrenalectomized rats, *Brit. med. J.*, 1962, nr. 2, p. 756.

BABA W. I., TUDHOPE G. R., WILSON G. M. — Triamterene, a new diuretic drug. II. Clinical trial in oedematous patients, *Brit. med. J.*, 1962, nr. 2, p. 760.

BACCARDI V., DOLCI G. — L'emocoagulazione in corso di trattamento con benzotiadiazina, *Minerva med.*, 1961, vol. 52, nr. 76, p. 3 259.

BANERJELA I. C. — Modern oral diuretics, *Calcutta Med. J.*, 1961, vol. 58, nr. 3, p. 71 — 77.

BARGER A. C. — The pathogenesis of sodium retention in congestive heart failure, *Metabolism*, 1956, nr. 5, p. 480.

BARGER A. C., LIEBOWITZ M. R., MULDOWNEY F. P. — The role of the kidney in the homeostatic adjustments of congestive heart failure, *J. Chim. dis.*, 1959, nr. 9, p. 571.

BARTTER F. C. — The role of aldosterone in normal homeostasis and in certain diseased states, *Metabolism*, 1956, nr.5, p. 369.

Scanned with OKEN Scanner

BARTTER F. C., MILLS I. H. și GANN D. S. — Increase in aldosterone-secretion by carotid artery constriction in the dog and its prevention by thyrocarotid arterial jonction denervation, *J. clin. Invest.*, 1960, nr. 39, p. 1 330.
BAYLISS R., MARRACK D., PIRKIS J., REES J. R. și ZILVA J. F. — The use of chlorothiazide in the treatment of oedema : a comparison with other diuretic agents, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1958, vol. 71, nr.4, p. 443.
BELSKY H. — Use of a new oral diuretic diamox in congestive heart failure, *New. Engl. J. Med.*, 1953, nr. 249, p. 140.
BERCEANU ST., LILIS M. — Probleme actuale în fiziologia și fiziopatologia tubului urinifer, *Probleme de actualitate în medicină.* Ed. medicală, București, 1960.
BERCU L., CHIRA S. — Tratamentul actual al edemelor, *Viața med.*, 1958, nr. 12, p. 1 057.
BERLINER R. W. — Dilution and concentration of the urine and the action of antidiuretic hormone, *Amer. J. Med.*, 1958, nr. 24, p.730.
BERLINER R. W.—The renal transport of electrolytes, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1958, vol. 71, nr. 4, p. 324.
BERLINER R. W., ORLOFF K. — Carbonic anhydrase inhibitors, *Pharmacol. Rev.*, 1956, nr. 8, p. 137.
BESSOLLES P. — Contribution à l'étude clinique et biologique d'un nouveau sulfamide diurétique. *Thèse, Fac. Med. Toulouse*, 1959.
BEYER K. H. — The mechanism of action of chlorothiazide, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1958, vol. 71, nr. 4, p. 363.
BICKERS I. N., BRESLER E. H., WEINBERGER E. — The acute effect of an organic mercurial on the rat kidney, *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1960, nr. 128, p. 283.
BIGALLI A., DELLA SANTA M., ZAMPIERI A. — Valutatione clinica di un nuovo diuretico : i'idroclorotiazide, *Minerva med.*, 1959, vol. 30, nr. 42, p. 1 616 — 1 620.
BIRON P., CHRÉTIEN M., KOIW E., GENEST J. — Effects of angiotensine infusions on aldosterone and electrolyte excretion in normal subjects and patients with hypertension and adrenocortical disorders, *Brit. med. J.*, 1962, nr. 1, vol. 5 292, p. 1 569.
BIRON P., KOIW E., NOWACZYNSKI W., BROUILLET J. și GENEST J. — The effect of intravenous infusion of renin-angiotensin II and other pressor agents on urinary electrolytes and corticosteroids, including aldosterone, *J. clin. Invest.*, 1961, nr. 40, p. 338.
BISNO A., KASSER I., ROLF D., TARTESON D. C., WHITE H. — Effect of a mercurial diuretic on sodium flux across proximal tubular epithelium, *Fed. Proc.*, 1960, nr. 19, p.365.
BLAGG C. R. — Hydroflumethiazide, *Lancet*, 1959, vol. 2, nr. 7 098, p. 311.
BLAGG C. R. — Some recent advances in diuretic therapy, *Univ. Leeds med. J.*, 1960, vol. 9, nr. 3, p. 95.
BOCK K. D. — Fehler und Gefahren bei der Hochdruckbehandlung, *Dtsch. med. Wschr.*, 1963, vol. 88, nr. 16, p. 836 — 847.
BORGNE Y, GILBERT A., RÉFET A., TRUFFIER J., GRÉCIET G. — Premiers essais d'un diurétique, la dichlorphénamide (daranide) en thérapeutique anticomitiale, *Ann. med., psychol.*, 1962, nr. 5, p. 949.
BRAHMS O. și KÜHNS K. — Hypertoniebehandlung mit Hydrochlorothiazid, *Medizinische*, 1959, nr. 25, p. 1 213 — 1 217.

Scanned with OKEN Scanner

BRAUN-MENENDEZ E. — Water and electrolytes in experimental hypertension, in E. Buchborn K. D. Bock: *Diurese und Diuretika*, Simpozion internațional Ciba, Ed. Springer, Berlin-Gottingen-Heidelberg, 1959.
BREST A. N., LIKOFF W. — Hydrochlorthiazide and the treatment of congestive heart failure, *J. Cardiol.*, 1959, nr. 3, p. 144.
BRETELL H. R., AIKAWA J. K. și GORDON G. S. — Studies with chlorothiazide targed with radioactive carbon (C^{14}) in human beings, *A. M. A. Arch. intern. Med.*, 1960, vol. 106, nr. 1, p. 57.
BRUCKNER I. — Tratamentul sindromului nefrotic, *Viața medicală*, 1963, nr. 14, p. 975.
BRUNET A. — Les spirolactones dans le traitement des cirrhoses ascitiques, *Thèse Fac. Med. Lyon.*, 1961.
BROUSTET P., BRICAUD J., COTTIN F. și TRATIEUX M. — Les effets immédiats de l'injection intraveineuse d'acétazolamide sur la rétention du CO_2, *Pathol. et. biol.*, 1959, nr. 7, p. 1 703.
BUCHBORN E. — Klinik der Harnkonzetrierung und-verdünnung, în E. Buchborn, K. D. Bock: *Diurese und Diuretika*, Simpozion internațional Ciba, Ed. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959.
BURCH G. E., WHITE H. A. — The use of chlorothiazide in the nephrotic syndrome, *A. M. A. Arch. intern. Med.*, 1959, vol. 103, nr. 3, p. 369.
CAMPBELL D. A. — Diuretics and the Eye, *Brit. med. J.*, 1961, vol. 2, nr. 5 250, p. 467.
CARPENTER C. C. J., DAVIS J. O. și AYERS C. R. — Relation of renineangiotensine II and experimental renal hypertension to aldosterone secretion, *J. clin. Invest.*, 1961, nr. 40, p. 2 026.
CASIROLO G., MEDURI D. — Richerche sull attivita diuretica e saluretica dell'idroclorotiazide, *Minerva med.*, 1959, nr. 50, p.1 608.
CASSANO A., CONTI F., COSTA C., GORDON C. — Richerche sulla diurese da idroclorotiazide, *Riforma med.*, 1959, nr. 73, p. 665.
CASTLE C. H., CONRAD J. K. — Observation on the diuretic effect of chlorothiazide, *A. M. A. Arch. intern. Med.*, 1959, vol. 103, nr. 3, p. 410 — 420.
CATTAN R. și VESIN P. — Premiers résultats cliniques et biologiques du traitement des cirrhoses ascitiques par la métacortandracine, *Bull. Soc. Méd. Paris*, 1955, nr. 7, p. 1 146.
CATTAN R., VESIN P. și LIOZON F. — Résultats et indications de l'hydrochlorothiazide dans les oedèmes, *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1959, vol. 16, nr. 17, p. 517 — 531.
CATTEL W. R., HAVARD C. W. — Diuretic action of triamterene in man, *Brit. med. J.*, 1962, vol. 5 316, p. 1 362.
CAUWENBERGE H. și LEFÈBVRE P. — Bases physiologiques de l'utilisation des antagonistes de l'aldosterone, *Acta cardiol.* (*Brux.*), 1962, vol. 17, nr. 5, p. 627.
CEJKA V., DE VRIES L. A., BORST J. G. — The diuretic effect of spirolactone (SC — 9 420) in a case of secondary hyperaldosteronism, *Lancet*, 1960, vol. 1, nr. 7 119, p. 312.
CEJKA V., DE VRIES L. A., SMORENBERG-SCHOORE M. E., V DAATSELAAR Y. J., BORST J. G. G. și MAJOOR C. L. H. — Effect of heparinoid and spirolactone on the renal excretion of sodium and aldosterone, *Lancet*, 1960, nr. 1, p. 317.

Scanned with OKEN Scanner

CELLA J. A. şi KAGAWA C. M. — Steroidal lactones, *J. Amer. chem. Soc.*, 1957, nr. 79, p. 4 808.
CHASSAGNE P. — La médication diurétique, *Rev. Prat.*, 1958, vol. 8, nr. 33, p. 3 819.
CHASSAGNE P. — Les diurétiques chez l'enfant, *Thérapie*, 1959, vol.14, p. 474 — 491.
CHOBANIAN A. W., BURROWS B. A., HOLLANDER W. — Body fluid and electrolyte compounds in cardiac patients with severe heart disease but without peripheral edema, *Circulation*, 1961, nr. 24, p. 743.
CIORAPCIU S., STOICA I., MARCU C., DOBRESCU D., POPESCU E. — Cercetări clinice asupra hidroclorotiazidei, diuretic oral nemercurial, Ses. ştiinţ. I. M. F., Bucureşti, 1960.
CIORAPCIU S., STOICA I., STAN M., MARCU C., DOBRESCU D., POPESCU E. — Hidroclorotiazida. Acţiune diuretică şi hipotensivă, *Viaţa med.*, 1961, nr. 1, p. 17.
CIORAPCIU S., STĂNILĂ ELISABETA — Diureticele în tratamentul insuficienţei cardiace, *Produse farmaceutice*, 1963, nr. 4, p. 38.
CIORĂNESCU E. — Medicamente de sinteză, Ed. tehnică, Bucureşti, 1957.
CONN J. W. — Aldosterone and hypertension, *A. M. A. Arch. intern. Med.*, 1961, vol. 107, nr. 6, p. 813.
CONNIHAN T. B., FARRELL Y. — Clinical observations on the oral diuretic methflorylthiazide (Rontyl), *Irish med. Ass. J.*, 1959, vol. 44, nr. 263, p. 130.
CONTE M — Diurétiques et hypoglycemiants, *Presse méd.*, 1962, nr. 17, p. 815.
CONTE M., FANET R., RAMBAUD J. C. — Corticotherapie dans l'ascite cirhotique, *Presse méd.*, 1962, nr. 48, p. 2 253.
CONWAY J. şi LAUWERS P. — Hemodynamic and hypotensive effects of long term therapy with chlorothiazide, *Circulation*, 1960, nr. 21, p. 21.
COPPAGE W. S. şi LIDDLE G. W. — Mode of action and clinical usefulness of aldosterone antagonists, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1960, nr. 88, p. 815.
C. ION — Noi medicamente diuretice (diureticele nemercuriale), în *Probleme de actualitate în medicină*, Ed. medicală, Bucureşti 1961.
COTTET S., LAROCHE Cl., VARAY A. — Thérapeutique médicale, Ed. Flammarion, Paris, 1956.
COTTIER P., GLOOR R., PUGATSCH J. — Die Wirkung einer langdauerden Hygroton — Behandlung auf die Hypertonie, *Schweiz. med. Wschr.*, 1960, nr. 90, p. 540.
CRABBÉ J. — Les facteurs hormonaux dans la rétention hydrosaline du cardiaque, *Acta cardiol. (Brux.)*, 1962, vol. 17, nr. 5, p. 529.
CRANSTON W. I., JUEL-JENSEN B. E. — The effects of spirolactone and chlorthalidone on arterial pressure, *Lancet*, 1962, vol. 1, p. 1161.
CRAWFORD J. D., KENNEDY G. C. — Chlorothiazide in diabetes insipidus, *Nature*, 1959, nr. 183, p. 891.
CUNY G., GILGENKRANTZ J., DUHEILLE J., CHERRIER F., HERZOG B. — L'hydrochlorothiazide dans le traitement de l'hypertension arterielle, *Thérapie*, 1960, vol. 13, nr. 3, p. 523 — 533.

Scanned with OKEN Scanner

DĂNCIULESCU I. C., KRAUSS S. — Preparatul românesc „Nefrix" în tratamentul bolilor interne, *Produse farmaceutice*, 1963, nr. 4, p. 16 — 30.
DAVENPORT H. W. și WILHELMI A. E. — Renal carbonic anhydrase, *Proc. Soc. exp. Biol.* (*N. Y*), 1941, nr. 48, p. 53.
DAVIDSON L. A. G., FLEAR C. T. C., DONALD K. W. — Transient aminoaciduria in severe potassium depletion, *Brit. med. J.*, 1960, vol. 5 177, p. 911 — 913.
DAVIES D. W. — Acetazolamide therapy with renal complications, *Brit. med. J.*, 1959, vol. 5 116, p. 214 — 215.
DAVIS J. O — Mechanisms of salt and water retention in congestive heart failure — the importance of aldosterone, *Amer.J. Med.*, 1960, nr.29, p. 486.
DAVIS J. O., CARPENTER C. Y., AYERS C. R. și BAHN R. C. — — Anterior pituitary and aldosterone secretion, *Amer. J. Physiol.*, 1960, nr. 199, p. 212.
DAVIS J. O. CARPENTER C. C. J., AYERS C. R., HOLMAN J. E. și BAHN R. C. — Evidence for secretion of an aldosterone — stimulating hormone by the kidney, *J. clin. Invest.*, 1961, nr. 40, p. 684.
DAVIS P., STUMMWAY M. — Acute tetany complicating the treatment of hypertension with chlorothiazide, *Clin. Med.*, 1959, vol. 6, nr. 4, p. 647.
DEMANET J. C., FRANKSON A., GREGOIRE H., BASTENNE P. — Etude clinique d'un nouveau diurétique, *Acta clin. belg.*, 1958, vol. 14, nr. 5, p. 437 — 453.
DEMANET J. C., STAGNET M., DENOLIN ST., BASTENNE P. A. — Utilisation pratique des diurétiques, *Acta cardiol.* (*Brux.*,) 1962, nr. 17, p. 672.
DEMING Q. B., LUETSCHER G. A. — Bioassay of desoxycorticosteronelike material in urine, *Proc. Soc. exp. Biol.* (N.Y), 1950, nr. 73, p. 171.
DÉROT M., POMMIER PH. — Les diurétiques en nephrologie, Rein et Foie, vol. III, 1962, p. 15 — 39.
DIEBOLD A., CAPDEVILLE R. — L'hypertension artérielle. Expérience clinique d'une nouvelle association hypotensive : 10-metoxy-déserpidine-benzthiazide — chlorure de potassium, *Presse méd.*, 1962, vol. 70, nr. 55, p. 2 703 — 2 705.
DIMITRIU C. C. — Terapeutica medicală, Ed. medicală, București, 1962.
DIMITRIU C. C., BERONIADE V. — Corticoterapia în nefropatii, *Med. internă* (*București*) 1959, nr. 4, p. 481.
DIMITRIU C. C., BERONIADE V.— Nefrologia, Ed. medicală, București, 1963.
DIMITRIU C. C., RÎMNICEANU I., ROȘCA FR., SAFIRESCU GH., SCHÄCHTER A. — Diagnosticul clinic, vol. II, Ed. medicală, București, 1959.
DINON L. R., KIM Y. S., VEER J. B. V. — Clinical experience with chlorothiazide, with particular emphasis on untoward responses, *Amer. J. Med. Sci.*, 1958, vol. 236, nr. 5, p. 533.
DOBRESCU D. — Noi medicamente hipotensive, *Viața med.*, 1962, nr. 3, p. 161.

Scanned with OKEN Scanner

DOCK W. — Sodium depletion as a therapeutic procedure. The value of ion exchange resins in withdrawing sodium from the body, *Trans. Amer. Ass. Phycicians*, 1946, nr. 59, p. 282.
DOLECEK R., KLABUSAY L. — Problèmes de l'hyperaldosteronisme chez les obèses, *Rev. Lyon, Med.*, 1962, vol. 11, nr. 2, p. 49.
DOLLERY C. T. — Hypotensive effects of diuretics, *Acta cardiol. (Brux.)*, 1962, vol. 17, nr. 5, p. 672.
VAN DOMELEN C. K. V., COERS R. I. — Trials with two new diuretics : Hydrochlorothiazide and Hydroflumethiazide, *Folia med. Neerl.*, 1960, vol. 3, nr. 4, p.180 — 189.
DOMENET J. G., EVANS D. W. și BRENNER O. — Value of mercaptomerin and intravenous aminophylline in cardiac oedema resistant to other diuretics, *Brit. med. J.*, 1961, nr.1, p. 1 130.
DONNELLY R. J., TURNER P. și SOWRY G. S. C. — Clinical trial of a new oral diuretic : SKF-8 542, *Lancet*, 1962, nr.1, p. 245.
DOUGLAS A., HALL R., HORN D. B., KERR D. N. S., PEARSON D. T. și RICHARDSON H. — Diuretic response to chlorthalidone, *Brit. med. J.*, 1961, vol. 2, nr. 5 246, p. 206.
DOUGLAS A., PELLEGRINI A., PICCOLLI G. — Diuretic response to chlorthalidone, *Brit. med. J.*, 1961, nr. 5 246, p. 206 — 210.
DRĂGHICI D. — Progrese recente în terapia diuretică antihipertensivă, *Med. internă*, 1961, nr. 8, p. 1 193.
DRĂGHICI D. — Progrese și perspective în terapeutica actuală a unor boli cardiovasculare, *Viața med.*, 1963, nr. 10, p. 4.
DREIFUS L., DUARTE C., KODAMA R., MOYER I. — The effect of thiazide diuretics on the abnormed kidney, *Ann. intern. med.*, 1960, vol. 53, nr. 6, p. 1 170 — 1 179.
DUREUX J. B., SCHNITT J., DEBRY G., PETIT J., MARCHAL Cl. — Accident du type poussée d'insuffisance rénale avec hyperkaliémie importante dans deux cas de néphrite-néphrose de l'adulte traités par les spironolactones, *Presse méd.*, 1962, vol. 70, nr. 52, p. 2 537.
EARLY L., ORLOFF I. — The mechanisme of antidiuresis associated with the administration of chlorothiazide to patients with vasopresine resistant diabetes insipidus, *J. clin. Invest.*, 1962, vol. 41, nr. 11, p. 1 988.
EDMONDS C. J. — An aldosterone antagonist and diuretics in the treatment of chronic oedeme and ascites, *Lancet*, 1960, vol. 7 123, nr. 1, p. 509.
EDMONDS C. J., și WILSON G. M. — Hydroflumethiazide, *Lancet*, 1959, vol. 7 098, nr. 2, p. 303.
EDMONDS C. J. și WILSON G. M. — The action of hydroflumethiazide in relation to adrenal steroids and potassium loss, *Lancet*, 1960, vol. 7123, nr. 1, p. 505.
EDMONDS C. J. și WILSON G. M. — An aldosterone antagonist and diuretics in the treatment on chronic oedema and ascites, *Lancet*, 1960, nr. 1, p. 509.
ESCH A. F., WILSON M., FREIS E. D. — Dihydrochlorothiazide chimical evolution of a new saluretic agent, *Med. Ann. D. C.*, 1959, vol. 28, nr. 9, p. 3 — 4.
ESCH J., SAIKO G. — Zur Behandlung der Hypertonie mit den Saluretika, *Wien Klin. Wschr.*, 1960, vol. 72, nr. 20, p. 352 — 356.
ESKWITH I. S. — The management of congestive heart failure with a free salt intake, *Amer. J. Cardiol.*, 1959, vol. 3, nr.2, p. 184.

Scanned with OKEN Scanner

FABRE J. — Les oedèmes et leur traitement, *Acta clin. Geigy.*, 1961, nr. 1.
FABRE J., MULLER A. F., GAUTHIER A. şi PERRIER C. — Le rôle de l'aldostérone dans le syndrome néphrotique et l'emploi des corticostéroïdes dans les traitement de cette affection, *Brux-méd.*, 1958, nr. 38, p. 1 457.
FAIVRE G., GILGENKRANTZ I. M., CHESSIER F., GANDUR P. — Action diurétique du chlorthalidone en cardiologie, *Rev. med. Nancy*, 1962, vol. 87, nr. 3, p. 252.
FALBRIAND A. — Action rénale des sulphamides inhibiteurs de la carboanhydrase, Thèse Fac. Med. Berna, 1954.
FALBRIANDA — Les sulphamides inhibiteurs de la carboanhydrase et leur action rénale. Effet diurétique de l'acetazolamide, *Sem. Hôp. Paris.*, 1955, vol. 31, nr. 7.
FARAH A. şi KRUSE R. — The relation of mercurial diuretics to cellular protein-bound sulfhydryl changes in renals cells, *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1960, nr. 130, p. 13.
FARELL G. — Adrenoglomerulotropin, *Circulation*, 1960, nr. 21, p.1009.
FARREL G. — The control of aldosterone secretion: influence of the epiphysis cerebri, *Acta endocr.*, 1960, nr. 50, p. 57.
FARRELY R. O., HOWIE R. N., NORTH J. D. K. — Use of spirolactone and hydrochlorothiazide in treatment of oedema, *Brit. med. J.*, 1960, nr. 5 195, p. 339 — 343.
FEINDT H. — Die Behandlung der Ödemen verschiedener Genese mit einem neuen Salureticum, *Arzneimittel-Forsch.*, 1963, nr. 13, p. 284.
FERRERO C., ARNOLD E. F., BOPP P. — Étude de l'influence hémodinamique immédiate d'un diurétique mercuriel pur-chez les cardiaques, *Cardiologia* (Basel), 1962, nr. 40, p. 308.
FERRERO C., LENÈGRE J. SCEBAT L., DORET I., LONZEAU E. — Étude de l'influence hémodinamique immédiate du chlorothiazide chez les cardiaques, *Cardiologia* (Basel), 1960, vol. 36, nr. 2, p. 79 — 85.
FESZT G. Y. — Despre mecanismul de acţiune în aplicarea terapeutică a noilor medicamente diuretice, *Rev. med. Tg. Mureş*, 1959, nr. 3, p. 288.
FLINN R. B., MERILL J. P., WELZANT W. R. — Treatment of the oliguric patient with a new sodium-exchange resin and sorbitol, *New Engl. J. Med.*, 1961, vol. 264, nr. 3, p. 111 — 115.
FLOWERS C. E., GRIZZLA J. E., EASTERLING W. E., BONNER O. B. — Chlorothiazide as a prophylaxis against toxemia of pregnancy. A double blind study, *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1962, nr. 84, p. 919.
FORD R. V. — Choice of a diuretic agent based on pharmacological principles, *J. Amer. med. Ass.*, 1958, vol. 166, nr. 129, p. 1 958.
FORD R. V. — Diuretic therapy of congestive heart failure, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1958, vol. 71, nr. 4, p. 397.
FORD R. V. — Clinical pharmacology of diuretic agents with special reference to chlorothiazide (diuril), *Dis. Chest.*, 1960, vol. 37, nr.4, p. 418 — 429.
FORD R. V. — Comparative studies of the newer diuretics, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1960, nr. 88, p. 8 091.
FORD R. V. — The newer diuretics, *Med. Clin. N. Amer.*, 1961, nr. 45, p. 961.

Scanned with OKEN Scanner

FORD R. V., MOYER J. H., HANDLEY C., SPURR C. L. — Laboratory and clinical observations on three similar diuretic agents, aminophylline, aminometradine (mictine) and aminoisometradine (Rolicton), *Amer. J. med. Sci.*, 1957, nr. 234, p. 640.

FORD R. V., ROCHELLE J. B. — The differing mechanism of action of mercurials, carbonic anhydrase inhibitors and chlorothiazide as diuretic agents, J. *lab. clin. Invest.*, 1959, vol. 53, nr.1, p.53.

FORD R. V., ROCHELLE J. B., BULLOCK A. C., SPURR C. L. — Laboratory and clinical observations on chlorazanil a nonmercurial orally effective diuretic agent, *Amer. J. Cardiol.*, 1959, vol. 3, nr. 2, p. 148 — 161.

FORD R. V., ROCHELLE J. B., HANDLEY C. A., MOYER J. H. și SPURR C. L. — Choice of a diuretic agent based on pharmacological principles, *J. Amer. med. Ass.*, 1958, vol. 166, nr. 2, p. 129.

FREEMAN R. B., DUNCAN G. C. — Chlorothiazide induced hyperuricemia — Report of two cases, *Metabolism*, 1960, vol. 9, nr. 12, p. 1107 — 1110.

FREEMAN R., MAHER J., SCHREINER G., MOSTAFI F. — Renal tubular necrosis due to nephrotoxicity of organic mercurial diuretics, *Ann. intern. Med.*, 1962, nr. 57, p. 34 — 43.

FREIS E. D. — Treatment of hypertension with chlorothiazide, *J. Amer. med. Ass.*, 1958, vol. 169, nr. 2, p. 105.

FREIS E. D., WANKO A., WILSON I. M. și PARRISH H. — Chlorothiazide in hypertensive and normotensive patient, *Ann. N. Y. Acad. Sci*, 1958, vol. 71, nr. 4, p. 450.

FRIEDBERG CH. K. — The use of diuretics in heart disease, in E. Buchborn, K. D. Bock : *Diurese und Diuretika*, Sympozion internațional Ciba, Ed. Springer, Berlin-Göttingen—Heidelberg, 1959.

FRIEDBERG CH. K., TAYMOR R., MINOR J. B., HALPERN M. — The use of diamox a carbonic anhydrase inhibitor, as an oral diuretic in patients with congestive heart failure, *New Engl. J. Med.*, 1953, nr. 258, p. 883.

FRIEDBERG V. — Diuretica in der Geburtshilfe, în E. Buchborn, K. D. Bock, *Diurese und Diuretika*, Sympozion internațional Ciba, Ed. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959.

FRIEDMAN J. S., GOLDBERG M., CASTLEMAN L. și GOLDSTEIN J. D. — Chlorothiazide and electrolyte depletion in chronic glomerulonephritis, *A. M. A. Arch. Intern. Med.*, 1960, nr. 105, p. 31.

FUCHS M., BAOLI T., MOYER J. H. — Evaluation of flumethiazide (trifluormethylthiazide) in the outpatient clinic, *Amer. J. Cardiol.*, 1959, vol. 3, nr. 5, p. 676.

FUCHS M., MOYER J. H. și NEWMAN B. E. — Human clinical pharmacology of the newer diuretic : benzothiadiazine and phtalimidine, *Ann. N. Y. Acad., Sci.*, 1960, nr. 88, p. 795.

FUNCK-BRENTANO J. L., JOSSO F. — Action du chlorothiazide dans le traitement du syndrome néphrotique avec et sans insuffisance rénale, *J. Urol. Méd. Chir.*, 1960, vol. 66, nr. 3, p. 158 — — 167.

GALEA GH., DEMAYO A., HOANCĂ O., — Rolul aldosteronului în patogenia edemelor, *Viața med.*, 1959, nr. 11, p. 961.

GALEA GH., HOANCĂ O. — Antagoniștii aldosteronului în terapeutică, *Viața med.*, 1961, nr. 17, p. 905.

Scanned with OKEN Scanner

GARAGNANI A., PINELLI G., VANCINI B. — Sul tratamente degli stati edemigeni con clorotiazide, *Minerva med.*, 1959, vol. 50, nr. 6, p. 140—197.
GAUNT R. — Comparative studies on the pharmacological effects of new diuretics, in E. Buchborn, K.D. Bock : *Diurese und Diuretika*, Simpozion internaţional Ciba, Ed. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959.
GAUNT R., RENZI A. A., CHART J.J. — Comparative pharmacology of new diuretics, *Chemotherapia*, 1960, nr. 1, p. 238.
GAVRILESCU S.— Leziuni renale datorite diureticelor mercuriale, *Rev. med. Timişoara*, 1958, nr. 1—2, p. 75.
GEIB R. — Diureticele moderne, *Stud. Cercet. Med. Intern.*, 1960, vol. I, nr. 5, p. 523.
GENEST J. — Angiotensin, aldosterone, and human arterial hypertension, *Canad. med. Ass. J.*, 1961, nr. 84, p. 403.
GEORGOPOULOS A. J., DUSTAN H. şi PAGE I. H. — Spironolactone in hypertensive patients., *A.M.A. Arch. Intern. med.*, 1961, vol. 108, nr. 3, p. 389.
GÉRAUD J., GLEIZES L., RASCOL A., BES A. — L'hydrochlorothiazide dans le diagnostic et le traitement du diabète insipide, *Presse méd.*, 1962, vol. 70, nr. 48, p. 2 296.
GESINK M. H., BRADFORD H. A. — Thrombocytopenic purpura associated with chlorothiazide therapy, *J. Amer. med. Ass.*, 1960, vol. 172, nr. 6, p. 1 556 — 1 559.
GILMAN A. — The mechanism of diuretic action of the carbonic anhydrase inhibitors, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1958, vol. 71, nr. 4, p. 355.
GOLDENBERG N., BLUM M. — Aspecte actuale în nefrologie, *Viaţa med.*, 1963, nr. 2, p. 89.
GOLDENBERG VALENTINA — Stadiul actual al tratamentului bolii hipertensive, Medicina internă, 1961, p. 917.
GOLDNER M. G., ZOROWITZ A., AKGUN S. — Hyperglycemia and glycosuria due to thiazide derivatives administered in diabetes mellitus, *New Engl. J. Med.*, 1960, nr. 262, p. 403.
GOLDSTEIN M. H., LEVITT, M. F., HANSER A. D. — Effect of meralluride on solute and water excretion in hydrated man ; comments on site of action, *J. clin. Invest.*, 1961, nr. 40, p. 731.
GOODMAN L. S., GILMAN A. — Bazele farmacologice ale terapeuticii, Ed. medicală, Bucureşti, 1960.
GORDON A. S. — Chlorothiazide and other diuretics agents, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1958, vol. 71, nr. 4. p. 323.
GORLIN R. — Regulation of intravascular volume in chronic congestive failure, *Brit. med. J.*, 1961, vol. 5 233, nr. 1, p. 1 128.
GOTTSTEIN U., BERNSMEIER A., GEBELING H., STEINER K. — Zur Behandlung zerebraler Durchblutungsstörungen mit Euphylin, Med. Klin., 1962, nr. 57, p. 935.
GOVAERTS P. — Origine rénale ou tissulaire de la diurèse par un composé mercuriel organique, *C. R. Soc. Biol.*, 1928, nr. 99, p. 647.
GREENBERG S. R., KLOTZ G. R., ROEDIGER P. — Chlorothiazide effects on serum lipids in diabetic patients, *Amer. J. med. Sci.*, 1962, vol. 243, vol. 5, nr. 1 081, p. 574.
GRIEBLE H. G. şi JOHNSTON L. C. — Treatment of arterial hypertensive disease with diuretics. I. Effects on blood pressure of bendroflumethiazide, potassium chloride and spironolactone, *A. M. A. Arch. Intern. Med.*, 1962, vol. 110, nr. 1, p. 26.

Scanned with OKEN Scanner

KESSLER R. H. — The clinical pharmacology of the mercurial diuretic compounds, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1960, nr. 1, p. 723.
KESSLER R. H., HIERHOLZER K., GURD R. S. și PITTS R. F. — Localization of the action of chlormerodrin in the nephron of the dog., *Am. J. Physiol.*, 1958, nr. 194, p. 540.
KESSLER R. H., HIERHOLZER K., GURD R. S. și PITTS R. F. — Localization of action of chlorothiazide in the nephron of the dog, *Am. J. Physiol.*, 1959, nr. 196, p. 1 346.
KESSLER R. H., LOZANO R. și PITTS R. F. — Studies on structure, diuretic activity relationships of organic compounds of mercury, *J. Clin. Invest.*, 1957, nr. 36, p. 656.
KRONFELD P. C. — Acetazolamide and Human Aqueous Dynamics, *Arch. Ophtal.*, 1962, vol. 68, nr. 4.
KÜL F. — Permutation trial of diuretics. Chlorothiazide and hydroflumethiazide, *Circulation*, 1960, vol. 21, nr. 5, p. 717—723.
LACROIX E., LEUSEN J. — Introduction à la pharmacologie des médicaments diurétiques, *Acta cardiol. (Brux.)*, 1962, vol. 1, nr. 17. p. 546.
LARAGH J. H. — The role of aldosterone in man, *J. Amer. med. Ass.*, 1960, nr. 174, p. 293.
LARAGH J. H., ANGERS M., KELLY W. G. și LIEBERMANN S. — Hypotensive agents and pressor substances. The effect of epinephrine norepinephrine angiotensin II and others on the secretory rate of aldosterone in man, *J. Amer. med. Ass.*, 1960, nr. 174, p. 234.
LARAGH J. H., HEINEMANN H. O. și DEMARTINI F. E. — Effect of chlorothiazide on electrolyte transport in man, *J. Amer. med. Ass.*, 1958, nr. 166, p. 145.
LARAGH J. H., ULICK S., HELLY W. G., LIEBERMANN S. — Electrolyte metabolism and aldosteron secretion in benign and malignant hypertension, *Ann. intern. Med.*, 1960, nr. 53, p. 259.
LARAGH J. H., ULICK S., JANUSZEWICZ V., DENING O. B., KELLY W. G. și LIBERMANN S. — Aldosterone secretion and primary and malignant hypertension, *J. clin. Invest.*, 1960, nr. 39, p. 1 091
LAROCHE CL., ETIENNE J. P. — Les nouveaux diurétiques. *Sem Hôp. Paris*, 1962, nr. 36, p. 3 083.
LASSER R. P., SCHOENFELD M. R., FRIEDBERG C. K. — Lysine monohydrochloride. A clinical study of its action as a chloruretic acidifying adjuvant to mercurial diuretics, *New Engl. Med. J.*, 1960, vol. 263, nr. 15, p. 728—733.
LASCH G., MENTE W., SCHNEIDER S. — Klinisch-experimentelle und therapeutische Erfahrungen mit einem neuen Salureticum (Plurylebenzylhydroflumethiazid), *Wien klin. Wschr.*, 1961, nr. 15, p. 254.
LAURENCE E., ISACK O. — The mechanism of antidiuresis associated with the administration of chlorothiazide to patients with vasopresin-resistant diabetes insipidus, *J. Clin. Invest.*, 1962, vol. 41, nr. 11, p. 1 988.
LEBACQ E. — Traitement de l'ascite cirrhotique par un inhibiteur de la sinthèse de l'aldosterone, *Acta gastro-ent. belg.*, 1962, vol. 25, p. 709.
LECHAT P. — Étude pharmacodynamique des diurétiques, *Thérapie*, 1959, vol. 14, nr. 3, p. 435.
LEFÈBVRE P., CAUWENBERGE H. V. — Accidents et contre-indications des traitements par diurétiques, *Rev. méd. Liège*, 1962, vol. 17, nr. 22, p. 745.

Scanned with OKEN Scanner

LUNTZ M. H. — Daranide, *Brit. J. Ophtal.*, 1961, nr. 45, p. 125.
LUPU N. GH., MIHĂESCU C., GROZEA P., MIHĂESCU E., ENESCU V., GEORGESCU M. — Compartimentele hidrice și funcțiile renale la bolnavi hipertonici supuși la regim hiposodat, *Stud. Cercet. Med. Intern.*, 1960, vol. 1, nr. 1, p. 31.
MACH R. S. — Essai de classification des états d'hyperaldosteronisme, *Schweiz. med. Wschr.*, 1955, nr. 85, p. 1 229.
MACH R. S., HAMBURGER J., MILLIEZ P. și PEQUIGNOT H. — Les antialdostérones dans le traitement des oedèmes, *Presse méd.*, 1962, nr. 70, p. 137.
MACH R. S. și MÜLLER A. F. — Aldostérone et oedèmes, *Presse méd.*, 1961, nr. 48.
MACH R. S., VEYRAT R. — Clinical experiences with some of the newer diuretics, especially chlorthalidone, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1960, nr. 88, p. 841.
MACH R. S., VEYRAT R. — Les effects secondaires indésirables des nouveaux diurétiques, *Bull. Soc. Med. Hôp. Paris*, 1960, vol. 76, nr. 15—16, p. 592—599.
MACH R. S. și VEYRAT R. — Emploi et abus des nouveaux diurétiques, *Praxis*, 1961, vol. 50, nr. 12, p. 260.
MAGID G. I., DECKER I. L., HEALY A. — Uric acid retention due to hydrochlorothiazide, *New Engl. J. Med.*, 1959, vol. 261, nr. 27, p. 1 358.
MAGID G. I., FORSHAM P. H. — Clinical studies on the diuretic effect of chlorothiazide, *Metabolism*, 1958, vol. 7, nr. 5, p. 589.
MAGID G. I., LEVITT S. H., HARPER H. A., FORSHAM P. H. — Ammonia intoxication in a patient with cirrhosis treated with chlorothiazide, *J. Amer. med. Ass.*, 1958, vol. 168, nr. 1, p. 35—39.
MAJOOR C.L.H., JANSEN A.P., SCHLATMANN R.J.A.F.M., van der KORST J., PREVEN H. — Heparin and related sulphated polysacharides as diuretic and aldosterone suppressing drugs in man and dog, *Acta cardiol.* (*Brux.*), 1962, vol. 17, nr. 5, p. 657.
MAJOOR C.L.H., SCHLATMANN R.J.A.F.M., JANSEN A. P., PREVEN H., CEJKA V. — The amphenone-Like action of heparin and some heparinoids, *Acta endocr.*, 1960, nr. 51, p. 191.
MALVIN R. L., WILDE W. S., SULLIVAN L. P. — Localization of nephron transport by stop-flow analysis, *Amer. J. Physiol.*, 1958, nr. 194, p. 135.
MANOLESCU D., CUVIN ELENA, EȘANU I. — Diuramidul în terapia antiglaucomatoasă, *Produse farmaceutice*, Ed. medicală, București, 1959, p. 6.
MANOLESCU EM., POPESCU E. A. — Diuretice noi, *Viața med.*, 1962, nr. 3, p. 143.
MARCU C., DOBRESCU D. — Un nou diuretic romînesc : Acetazolamida, Farmacodinamia și exp. clinică a produsului Diuramid, *Produse farmaceutice*, 1959, nr. 2, p. 11—24.
MARCU C., DOBRESCU D. — Studiul farmacodinamic și clinic al produsului Nefrix, *Produse farmaceutice*, 1961, nr. 2, p. 7.
MARCU C., DOBRESCU D., POPESCU E. — Unele observații practice cu privire la medicația hipotensivă și vasodilatatoare, *Viața med.*, 1961, vol. 22, nr. 15, p. 1 185.
MAREN T. H., SORSDAHL D. A. și DICKHAUS A. J. — Renal action of acetazolamide in extracellular alkalosis of K^+ deficiency, *Amer. J. Physiol.*, 1961, nr. 200, p. 170.

Scanned with OKEN Scanner

MUDGE G. H. şi WEINER I. M. — The mechanism of action of mercurial and xanthine diuretics, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1958, vol. 71, nr. 4, p. 344.
MÜLLER A. F. — Die Aldosteron-antagonisten, *Dtsch. med. Wschr.*, 1961, nr. 86, p. 951.
MÜLLER A. F., RIONDEL A. M. şi MANNING E. L. — Mécanismes régulateurs de l'aldostérone chez l'homme, *Helv. med. Acta*, 1956, nr. 23, p. 610.
NADELL J. — The effect of the carbonic anhydrase inhibitor „6 063" on electrolytes and acid-base balance in two normal subjects and two patients with respiratory acidosis, *J. clin. Invest.*, 1953, nr. 32, p. 622.
NECHAY B. R. — Additive nature of the renal effects of aminophyline and hydrochlorothiazide, *Fed. Proc.*, 1960, nr. 19, p. 366.
NECHAY B. R. — Aminophyline and its relationship to some other diuretic agents in dogs, *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1961, nr. 132, p. 339.
NORDQVIST P., CRAMER G. — Trombocytopenia during chlorothiazide treatment, *Lancet*, 1959, vol. 7 067, nr. 1, p. 271—272.
NOVELLO F. C. şi SPRAGUE J. M. — Benzothiadiazines dioxides as novel diuretics, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, nr. 79, p. 2 028.
OCHWADT B. — Nierenblutung und Diurese in E. Buchborn, K. D. Bock : *Diurese und Diuretika*, Simpozion internaţional Ciba, Ed. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959.
OGDEN D., SCHERN L., SPITZ N., RUBIN A. — The management of ascites in cirrhosis of the liver, *Med. Clin. N. Amer.*, 1960, vol. 44, nr. 3, p. 605.
OUREDNIK A., DAUM S. — Vliv acetozolamidu na electrolyty a respirační acidosu, *Vnitrni lek.*, 1960, vol. 6, nr. 6, p. 1 649—1 656.
PANAITESCU GH. — Indicaţii şi limite ale tratamentului cu diuretice nemercuriale, *Viaţa med.*, 1963, nr. 11, p. 721.
De PANDA, SILVA P., CHIAVERINI R., PAPALEO NETTO M., LOMENCO A. L. M. — Progesterone in congestive heart failure and hepatic cirrhosis. Effects on water and electrolyte metabolism, *Amer. J. Cardiol.*, 1960, vol. 6, nr. 5, p. 886—892.
PĂUNESCU-PODEANU A. — Problema hipodisproteinemiei nefrotice. Contribuţii la precizarea esenţei patologice a sindromului nefrotic, *Med. interna*, 1962, nr. 9, p. 1 027.
PEARS M. A., JUEL-JENSEN B. E. — Chlorothiazide in treatment of high blood pressure, results of a controlled trial, *Brit. med. J.*, 1960, nr. 1, p. 523.
PERRAULT M. şi BARRES G. — Conduite d'un traitement diurétique, *Thérapie*, 1959, vol. 14, nr. 3, p. 466.
PERRAULT M. şi MODAÏ J. — Les spirolactones (Aldactone), *Rev. Prat.*, 1961, vol. 11, nr. 33, p. 3 439.
PERRIN A., FATH A., DESCROIX M., DUPORTEL B. — Hydroclorothiazide un nouveau diurétique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, *Presse méd.*, 1959, nr. 54, p. 2 013.
PERRIN A. şi FROMENT R. — Les spirolactones dans le traitement de l'insuffisance cardiaque, *Lyon méd.*, 1961, nr. 21, p. 1 197.
PETERSON R. E. — Adrenocortical steroid metabolism and adrenal cortical function in liver disease, *J. clin. Invest.*, 1960, nr. 39, p. 320.
PITTS R. F. — Some reflections on mechanisms of action of diuretics, *Amer. J. Med.*, 1958, nr. 24, p. 745.

Scanned with OKEN Scanner

RENNICK B. — Animal pharmacology of the new diuretics : benzothiadiazines, spirolactones and phtalmidines, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1960, nr. 88, p. 785.

RENOLD A., CRABLE G., NELSON O., ROSS J. — Inhibition of aldosterone secretion by amphenone in man., *New Engl. J. Med.*, 1957, nr. 256, p. 16.

REUBI F. — Quelques particularités des oedèmes néphrotiques et de leur traitement, *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.*, 1959, vol. 15, nr. 4/5, p. 381.

REUBI F. — Die Anwendung von Diuretica bei Nierenkranken in E. Buchborn, K. D. Bock : *Diurese und Diuretika*, Simpozion international, Ciba, Ed. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959.

REUBI F. — Nierenkrankheiten, Ed. H. Huber, Stuttgart, 1960.

REUBI F. — Néphrologie clinique, Ed. Masson, Paris, 1961.

REUBI F. — The action and use of diuretics in renal disease, *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1961, nr. 3, p. 563.

REUBI F. — Les salidiurétiques, *Acta cardiol.* (*Brux.*), 1962, vol. 17, nr. 5, p. 597.

REUBI F. C., COTTIER P. T. — Effects of reduced glomerular filtration rate on responsiveness to chlorothiazide and mercurial diuretics, *Circulation*, 1961, nr. 28, p. 200.

REUTTER F. şi SCHAUB J. — Klinische Untersuchungen und Erfahrungen mit Hygroton, einem neuartigen oral wirksamen Diureticum, *Schweiz. med. Wschr.*, 1959, nr. 89, p. 1 153.

RICHTERICH R. — Erfahrungen mit Chlotride, einem oraler, quecksilberfreien Diureticum in der Therapie kardialer Oedema, *Schweiz. med. Wschr.*, 1958, nr. 88, p. 906.

RICHTERICH R. — Die Behandlung extrakardialer Oedeme mit Chlotride, *Ther. Umsch.*, 1959, vol. 16, nr. 1, p. 12.

RICHTERICH R. — Enzymatische Vorgänge bei der Harnbereitung : Biochemie, in E. Buchborn. K. D. Bock : *Diurese und Diuretika*, Simpozion international, Ciba, Ed. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959.

RICHTERICH R., SPRING P., THÖNEN H. — Klinische Erfahrungen mit einem neuen, oral verabreichbaren Sulfonamiddiuretikum : Hydrochlorothiazide, *Schweiz. med. Wschr.*, 1959, vol. 89, nr. 13, p. 353.

RISSEL E., SCHNACK H., STEFANELLI N., WEWALKA F. — Die Wirkung von Hydroclorothiazide auf den Wasser und Elektrolytstoffwechsel bei Lebercirrhosen, *Dtsch. med. Wschr.*, 1959, nr. 84, p. 1 221.

ROBEL M. — Les hyperaldostéronismes secondaires, *Presse méd.*, 1962, vol. 70, nr. 48, p. 2 290.

ROBELET A., GUERRIN F., DEBRUYNE E.,BIZARD Y. — Action diurétique de quelques dérivés du para-hydrazinophényl-sulfamide, *Thérapie*, 1962, nr. 17, p. 569.

ROMANI J. D. — L'action diurétique de la dihydrochlorothiazide, *Presse méd.*, 1959, vol. 67, nr. 19, p. 800.

ROMANI J. D. — Les oedèmes idiopathiques et leur traitement par les inhibiteurs de l'aldostérone, Effet de la spirolactone (Sc-9120), *Gaz. Hôp.*, 1961, nr. 18, p. 887.

Scanned with OKEN Scanner

SCHWAB M., SCHRÖDER R., SCHATTENFROH C., SCHÜTZ R. M. — Sekundärer Aldosteronismus unter dem Bilde des Conn-Syndroms bei einseitiger Nierenarterien Stenose, *Dtsch. med. Wschr.*, 1963, vol. 88, nr. 16, p. 814—826.

SCHWAB R. H., PERLOFF J. K. și PORUS R. C. — Chlorothiazide induced gout diabetes, *A.M.A. Arch. Intern. Med.*, 1963, vol. 111, nr. 4, p. 465.

SEMMLER G. și DAMM G. — Über des Verthalten des Serumkaliums während des Behandlung mit Hydrochlorothiazid, *Med. Welt.*, 1960, nr. 25, p. 1 379.

SHALDON S., MC LAREN J. R. — An 11 — hydroxylase inhibitor in the treatment of resistant ascites, *Lancet*, 1960, vol. 7 164, nr. 2, p. 1 130—1 331.

SHALDON S., MCLAREN J. R. și SHERLOCK S. — Resistant ascites treated by combined diuretic therapy, *Lancet*, 1960, nr. 1, p. 609.

SHALDON S., RYDER J A. — Use of a pteridine diuretic (triamterene) in treatment of hepatic ascites, *Brit. med. J.*, 1962, vol. 5 307, nr. 2, p. 764.

SHAW G.—Acute renal insufficiency treated by caval infusions of dextrose solution of high concentrations, *Lancet*, 1959, vol. 7, nr. 2, p. 15.

SHERLOCK S. — Diuretics in liver disease, in E. Buchborn, K. D. Bock: *Diurese und Diuretika*, Simpozion internațional, Ciba, Ed. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1959.

SIEGEL J., DUBLIN A. — The hyperuricemic effect of chlorothiazide in pregnant women, *Obstetr. and Gynec.*, 1959, vol. 15, nr. 2, p. 226—228.

SIEGENTHALER W., TRUNINGER B. — Neue Ehrfahrungen. in der Behandlung mit Diuretica, *Schweiz. med. Wschr.*, 1961, vol. 91, nr. 5, p. 146—150.

SIMON R. M., GERSTMAN K. E. — Renal insufficiency following administration of a mercurial diuretic, *N. Y. St. Med.*, 1960, vol. 60, nr. 4, p. 558—561.

SOBOTKA H. — Symposium on ion exchange resins in medicine and biological research. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1953, nr. 57, p. 61.

SOMERS K., SINGH I. — Use of hydroflumethiazide as an oral diuretic, S. *Afr. med. J.*, 1961, vol. 38, nr. 3, p. 114—118.

SPRAGUE J. M. — The chemistry of diuretics, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1958, vol. 71, nr. 4, p. 328.

SOUTHWORTH H. — Acidosis associated with the administration of paramino-benzene-sulfonamide (Prontylin), *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 1937, nr. 36, p. 58.

SPÜHLER O., PUPATO R. — Chlorothiazid in der Behandlung der Hypertonie, *Schweiz. med. Wschr.*, 1958, vol. 88, nr. 48, p. 1 209 — 1 214.

STENGER E. G., WIRZ H. și PULVER R. — Hygroton (G-33 182) ein neues Salidiuretikum mit protrahierter Wirkung, *Schweiz. med. Wschr.*, 1959, nr. 89, p. 1 126.

STOICESCU GH. — Diureticele sulfamidice în practica medicală, *Med. internă.*, 1962, vol. 14, nr. 3, p. 371—380.

STRAUSS M. B. și SOUTHWORTH W. H. — Urinary changes due to sulfanilamide administration, *Bull. Johns. Hopk. Hosp.*, 1938, nr. 63, p. 41.

Scanned with OKEN Scanner

TABLA DE MATERII

Pag.

Cuvînt înainte 5

PARTEA I-a

FARMACOLOGIA DIURETICELOR

Dr. V. Maximilian

Generalităţi 9
Definiţii 9
Clasificarea diureticelor 10
Fiziopatologia diurezei 14
Mecanismul general de acţiune a diureticelor 19

Diureticele mercuriale 23
Structura chimică 24
Loc de acţiune 30
Mecanism de acţiune 32
Preparate. Posologie 43
Soarta diureticelor mercuriale în organism 45
Acţiuni secundare. Accidente. Incidente 45
Contraindicaţii 49

Inhibitorii anhidrazei carbonice 50
Structură chimică şi mecanism de acţiune 55
Mod de acţiune 58
Posologie. Cale de administrare 61
Accidente. Incidente. 62
Situaţia actuală a acetazolamidei în terapia diuretică 63

Derivaţii benzotiadiazinei 66

1. *Clorotiazida* 66
Structură chimică 67
Mod de acţiune 68
Mecanism de acţiune 70
Loc de acţiune 72
Soarta clorotiazidei în organism 74
Accidente. Toxicitate 75

Pag.

Posologie 78
Clorotiazida şi acţiunea ei hipotensivă 78
Clorotiazida în diabetul insipid 80

2. *Ceilalţi derivaţi benzotiadiazinici* 81
Flumetiazida 82
Hidroclorotiazida 82
Hidroflumetiazida 83
Benztiazida 83
Bendroflumetiazida 83
Politiazida 84
Ciclopentiazida 85
Diazoxida 85
Clortalidona 85

Diureticele xantinice şi derivaţii lor 88
Structură chimică 88
Mecanism de acţiune 89
Preparate. Posologie 91
Pirimidinele 93
Mecanism de acţiune 94
Preparate. Posologie 95
Formoguanamidele 96
Mecanism de acţiune 97
Preparate, Posologie 99

Antagoniştii aldosteronului 100
Inhibitorii sintezei aldosteronului 105
Anfenona B 105
Metopirona 106
Spirolactonele 109
Heparina şi substanţele heparinoide 115
Inhibitorii hormonului antidiuretic 116

Triamterenul 118

Alte medicamente diuretice 121
Răşinile schimbătoare de cationi 121
Apa şi diureticele osmotice 123
Substanţele care cresc presiunea coloidosmotică 126
Sărurile acidogene 128
Corticoizii 129

Eficienţa diferitelor diuretice 131

PARTEA A II-A

APLICAREA ÎN CLINICĂ A DIURETICELOR

Dr. A. Schächter

Medicaţia diuretică în insuficienţa cardiacă 137
Baze fiziopatologice 137
Indicaţiile medicaţiei diuretice la cardiaci 141
Terapia asociată 161
Dificultăţi în tratamentul cu diuretice 165

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Medicația diuretică în hipertensiunea arterială 173
Baze fiziopatologice 174
Diureticele și hipertensiunea arterială 175
Incidente. Accidente 187

Medicația diuretică în sindromul nefrotic 189
Baze fiziopatologice 190
Corticoterapia 191
Diureticele propriu-zise 193
Efecte secundare. Accidente 201

Medicația diuretică în ciroza hepatică 203
Baze fiziopatologice 203
Medicația diuretică propriu-zisă 206
Incidente, accidente, contraindicații 217

Medicația diuretică în disgravidie 219
Baze fiziopatologice 219
Tratamentul diuretic 220

Medicația diuretică în unele boli endocrine 225
Medicația diuretică în tratamentul diabetului insipid 225
Baze fiziopatologice 225
Medicația diuretică în obezitate 227

Medicația diuretică în unele afecțiuni neurologice 231
Medicația diuretică în epilepsie 231
Medicația diuretică în bolile de ochi 234

Incidente, accidente și contraindicații ale medicației diuretice . . . 239
Clasificare 240
Accidente legate de toxicitatea diureticului 241
Accidente rezultînd din acțiunea farmacologică a diureticului și terapia lor 243
Accidente alergice 255
Prevenirea accidentelor 257
Contradicțiile medicației diuretice 258
Bibliografie 261

Scanned with OKEN Scanner

Redactor responsabil : dr. DINU EUGEN
Tehnoredactor : MARILENA NISIRIUS

Dat la cules : 10.01.1964. Bun de tipar : 18.03.1964. Apărut : 1964. Tiraj : 4.000 + 170 ex. broşate. Hîrtie : semivelină de 80 g/m2, 540×840/16. Coli editoriale : 16,72. Coli de tipar : 18, Planşe tipar tipo 1. A. : 16673/1963. C.Z. pentru bibliotecile mari : 615.761. C.Z. pentru bibliotecile mici : 615.761.

Întreprinderea poligrafică „Informaţia", str. Brezoianu 23—25. Bucureşti, R.P.R., comanda 104

22

Scanned with OKEN Scanner